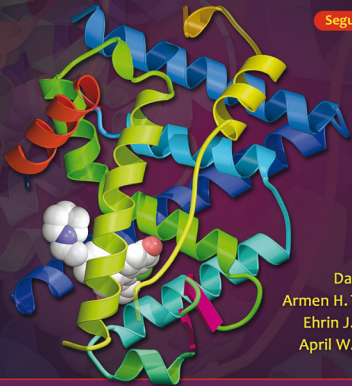
PRINCÍPIOS *de* FARMACOLOGIA

A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia

Segunda Edição

David E. Golan
Armen H. Tashjian, Jr.
Ehrin J. Armstrong
April W. Armstrong

I

Princípios Fundamentais de Farmacologia

1

Interações Fármaco–Receptor

Christopher W. Cairo, Josef B. Simon e David E. Golan

Introdução
Caso
Conformação e Química dos Fármacos e dos Receptores
  Impacto da Ligação do Fármaco sobre o Receptor
  Efeitos das Membranas sobre as Interações Fármaco–Receptor
Determinantes Moleculares e Celulares da Seletividade dos Fármacos
Principais Tipos de Receptores de Fármacos
  Canais Iônicos Transmembrana
  Receptores Transmembrana Acoplados à Proteína G
  Receptores Transmembrana com Domínios Citosólicos Enzimáticos
    Receptores com Tirosinocinases
    Receptores com Tirosinofosfatases
    Receptores Associados a Tirosinocinase
    Receptores com Serina/Treoninocinases
    Receptores com Guanilil Ciclases
  Receptores Intracelulares
  Enzimas Extracelulares
  Receptores de Adesão da Superfície Celular
Processamento de Sinais Decorrentes de Interações Fármaco–Receptor
Regulação Celular das Interações Fármaco–Receptor
Fármacos que não se Enquadram no Modelo de Fármaco–Receptor
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Por que determinado fármaco afeta a função cardíaca, enquanto outro altera o equilíbrio da água e dos íons nos rins? Por que o **ciprofloxacino** mata efetivamente as bactérias, porém raramente prejudica o paciente? Essas perguntas podem ser respondidas se examinarmos, em primeiro lugar, a interação entre determinado fármaco e seu alvo molecular específico e, em seguida, considerarmos o papel dessa ação dentro de um contexto fisiológico mais amplo. Este capítulo enfoca os detalhes moleculares das interações fármaco–receptor, enfatizando a variedade de receptores existentes e seus mecanismos moleculares. Essa discussão fornece uma base conceitual para a ação dos numerosos fármacos e classes de fármacos considerados neste livro. Serve também como base para o Cap. 2, que analisa as relações quantitativas entre as interações fármaco–receptor e os efeitos farmacológicos.

Embora os fármacos possam, teoricamente, ligar-se a quase qualquer tipo de alvo tridimensional, a maioria dos fármacos produz seus efeitos desejados (terapêuticos) através de uma interação seletiva com moléculas-alvo, que desempenham importantes papéis na função fisiológica e fisiopatológica. Em muitos casos, a seletividade da ligação do fármaco a determinados receptores também estabelece os efeitos indesejáveis (adversos) de um fármaco. Em geral, os **fármacos** são moléculas que interagem com componentes moleculares específicos de um organismo, produzindo alterações bioquímicas e fisiológicas dentro desse organismo. Os **receptores** de fármacos são macromoléculas que, através de sua ligação a determinado fármaco, medeiam essas alterações bioquímicas e fisiológicas.

■ Caso

Decidido a aproveitar a sua recente aposentadoria, o Sr. B fez questão de passar a jogar tênis o mais freqüentemente possível no ano passado. Nos últimos 3 meses, entretanto, começou a sentir-se cada vez mais cansado. Além disso, hoje em dia, ele não consegue mais terminar as refeições, apesar de sempre ter sido um "bom garfo". Preocupado e querendo saber o motivo desses sintomas inespecíficos, o Sr. B marcou uma consulta com o seu médico. Durante o exame físico, o médico percebe um baço aumentado, que se estende até cerca de 10 cm abaixo do arco costal esquerdo; nos demais aspectos, o exame físico do Sr. B encontra-se dentro dos limites normais. O exame de sangue revela aumento na contagem total de leucócitos (70.000 células/mm^3), com aumento absoluto no número de neutrófilos, bastonetes, metamielócitos e mielócitos, porém sem células blásticas (células precursoras indiferenciadas). A análise citogenética das células em metáfase demonstra que 90% das células mielóides do Sr. B possuem o cromossomo Filadélfia (indicando uma translocação entre os cromossomos 9 e 22), confirmando o diagnóstico de leucemia mielóide crônica. O médico prescreve um tratamento com **imatinibe**, um inibidor altamente seletivo da BCR-Abl tirosinocinase, que é codificada pelo cromossomo Filadélfia. No mês seguinte, as células contendo o cromossomo Filadélfia desaparecem por completo do sangue circulante, e o Sr. B começa a sentir-se bem o suficiente para competir num torneio de *seniores*. O Sr. B continua tomando imatinibe diariamente, e as contagens hematológicas estão totalmente normais. O Sr. B não

sente mais fadiga. Ele não tem certeza do que o futuro lhe reserva, porém sente-se feliz por ter tido a chance de aproveitar a sua aposentadoria de uma maneira saudável.

QUESTÕES

- **1.** De que maneira a tirosinocinase do receptor BCR-Abl afeta as vias de sinalização intracelulares?
- **2.** Como o imatinibe interrompe a atividade da proteína BCR-Abl?
- **3.** Ao contrário do imatinibe, a maioria dos tratamentos mais antigos para leucemia mielóide crônica (como interferona-α) produzia efeitos colaterais de tipo gripal significativos. Por que essas terapias provocam efeitos adversos significativos na maioria dos pacientes, enquanto o imatinibe (como neste caso) só produz efeitos colaterais em um número muito pequeno de pacientes?
- **4.** Por que o imatinibe constitui uma terapia específica para a leucemia mielóide crônica? Essa especificidade está relacionada com a ausência de efeitos colaterais associada à terapia com imatinibe?

CONFORMAÇÃO E QUÍMICA DOS FÁRMACOS E DOS RECEPTORES

Por que o imatinibe atua especificamente sobre a tirosinocinase do receptor BCR-Abl, e não sobre outras moléculas? A resposta a essa pergunta e a compreensão da razão pela qual determinado fármaco liga-se a um receptor específico podem ser encontradas na estrutura e nas propriedades químicas das duas moléculas. A presente seção irá discutir os determinantes básicos da estrutura dos receptores e química da ligação fármaco–receptor. A discussão aqui prioriza principalmente as interações dos fármacos, que são pequenas moléculas orgânicas, com receptores-alvo, que consistem principalmente em macromoléculas (especialmente proteínas); entretanto, muitos desses princípios também se aplicam às interações de produtos terapêuticos à base de proteína com seus alvos moleculares (ver Cap. 53).

Como muitos dos receptores de fármacos humanos e microbianos consistem em proteínas, é conveniente proceder a uma revisão dos quatro principais níveis de estrutura das proteínas (Fig. 1.1). Em seu nível mais básico, as proteínas consistem em longas cadeias de aminoácidos, cujas seqüências são determinadas pelas seqüências do DNA que codificam as proteínas. A seqüência de aminoácidos de uma proteína é conhecida como **estrutura primária**. Após a síntese de uma longa cadeia de aminoácidos sobre um ribossomo, muitos dos aminoácidos começam a interagir com aminoácidos adjacentes na cadeia polipeptídica. Essas interações resultam na **estrutura secundária** da proteína, formando conformações bem definidas, como hélice α, lâminas β pregueadas e barril β. Em conseqüência de sua forma altamente organizada, essas estruturas com freqüência se acondicionam firmemente entre si, definindo ainda mais a forma global da proteína. A **estrutura terciária** resulta da interação dos aminoácidos mais distais entre si ao longo de uma cadeia simples de aminoácidos. Essas interações incluem a formação de ligações iônicas e a ligação covalente de átomos de enxofre para formar pontes de dissulfeto intramoleculares. Por fim, os polipeptídios podem sofrer oligomerização, formando estruturas mais complexas. A conformação que resulta da interação de polipeptídios separados é denominada **estrutura quaternária**.

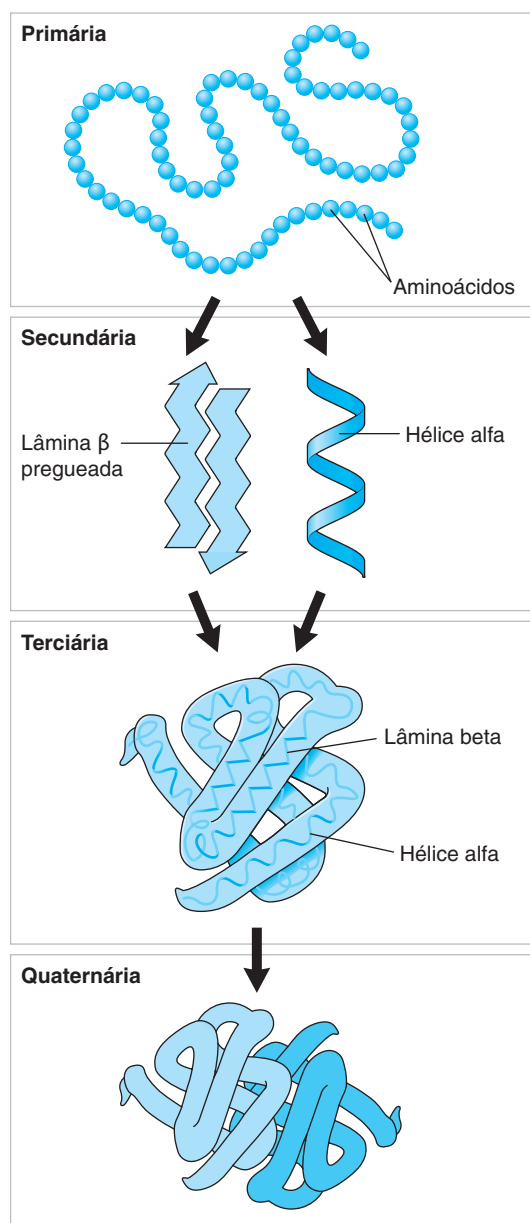



Fig. 1.1 Níveis de estrutura das proteínas. A estrutura de uma proteína pode ser dividida em quatro níveis de complexidade, conhecidos como estrutura *primária*, *secundária*, *terciária* e *quaternária*. A estrutura primária é determinada pela seqüência de aminoácidos que compõem a cadeia polipeptídica. A estrutura secundária é determinada pela interação de átomos de hidrogênio de carga positiva com átomos de oxigênio de carga negativa em carbonos da mesma cadeia polipeptídica. Essas interações resultam em diversos padrões secundários característicos de conformação da proteína, incluindo a hélice α e a lâmina β pregueada. A estrutura terciária é determinada por interações de aminoácidos que estão relativamente distantes no arcabouço da proteína. Essas interações, que incluem ligações iônicas e ligações de dissulfeto covalentes (entre outras), conferem às proteínas a sua estrutura tridimensional característica. A estrutura quaternária é determinada pelas interações de ligação entre duas ou mais subunidades protéicas independentes.

As diferentes porções que compõem a estrutura de uma proteína geralmente apresentam afinidades distintas pela água, e essa característica possui um efeito adicional sobre a forma da proteína. Como tanto o meio extracelular quanto o intracelular são compostos primariamente de água, os segmentos protéicos **hidrofóbicos** estão freqüentemente recolhidos no interior da proteína ou protegidos da água pela sua inserção em membranas de dupla camada lipídica. Em contrapartida, os segmentos

hidrofílicos freqüentemente localizam-se na superfície externa da proteína. Uma vez concluído todo esse processo de torção e dobramento, cada proteína assume uma forma peculiar que determina a sua função, a sua localização no corpo, a sua relação com as membranas celulares e as interações de ligação com fármacos e outras moléculas.

O **sítio de ligação** refere-se ao local onde o fármaco liga-se ao receptor. Cada sítio de ligação de fármacos possui características químicas singulares, que são determinadas pelas propriedades específicas dos aminoácidos que compõem o sítio de ligação. A estrutura tridimensional, a forma e a reatividade do sítio, bem como a estrutura inerente, a forma e a reatividade do fármaco, determinam a orientação do fármaco em relação ao receptor e estabelecem a intensidade de ligação entre essas moléculas. A ligação fármaco–receptor resulta de múltiplas interações químicas entre as duas moléculas, algumas das quais são bastante fracas (como as forças de van der Waals), enquanto outras são extremamente fortes (como a ligação covalente). A soma total dessas interações proporciona a especificidade da interação fármaco–receptor global. A favorabilidade de uma interação fármaco–receptor é designada como **afinidade** do fármaco pelo seu sítio de ligação no receptor. Esse conceito é discutido de modo mais pormenorizado no Cap. 2. A química do ambiente local onde ocorrem essas interações — como hidrofobicidade, hidrofilicidade e pK_a dos aminoácidos próximo ao sítio de ligação — também pode afetar a afinidade da interação fármaco–receptor. As principais forças que contribuem para a afinidade fármaco–receptor são descritas adiante e no Quadro 1.1.

As **forças de van der Waals**, que resultam da polaridade induzida em uma molécula em conseqüência da mudança de densidade de seus elétrons, proporcionam uma força fraca de atração para os fármacos e seus receptores. Essa polaridade induzida constitui um componente ubíquo de todas as interações moleculares. A **ligação de hidrogênio**, mediada pela interação entre átomos de polarização positiva (como o hidrogênio fixado ao nitrogênio ou oxigênio) e átomos de polarização negativa (como o oxigênio, o nitrogênio ou o enxofre), resulta em ligações de força significativa. As ligações de hidrogênio produzem lâminas β pregueadas e hélices α em sua estrutura. As **interações iônicas**, que ocorrem entre átomos de cargas opostas, são mais fortes do que as ligações de hidrogênio, porém menos intensas do que as ligações covalentes. A **ligação covalente** resulta do compartilhamento de um par de elétrons entre dois átomos em diferentes moléculas. As interações covalentes são tão fortes que, na maioria dos casos, são essencialmente irreversíveis. O Quadro 1.1 indica o mecanismo de interação e a força relativa de cada um desses tipos de ligação. Conforme assinalado anteriormente, o ambiente onde ocorre a interação entre fármacos e receptores também afeta a favorabilidade da ligação. O **efeito hidrofóbico** refere-se ao mecanismo pelo qual as propriedades singulares do solvente universal, a água, intensifica a interação de uma molécula hidrofóbica com um sítio de ligação hidrofóbico.

A ligação fármaco–receptor raramente é produzida por um único tipo de interação; na verdade, é uma combinação dessas interações de ligação que proporciona ao fármaco e a seu receptor as forças necessárias para formar um complexo fármaco–receptor estável. Em geral, a maioria das interações fármaco–receptor é constituída por múltiplas forças fracas: uma interação fármaco–receptor típica pode consistir em 10 ou mais interações de van der Waals e em algumas ligações de hidrogênio; as interações iônicas e a ligação covalente são muito menos comuns. Por exemplo, o imatinibe estabelece numerosas interações de van der Waals e ligações de hidrogênio com o sítio de ligação do ATP na BCR-Abl tirosinocinase. A soma total dessas forças cria uma forte interação (alta afinidade) entre esse fármaco e seu receptor (Fig. 1.2).

Apesar de serem relativamente raras, as interações covalentes entre um fármaco e seu receptor representam um caso especial. Com freqüência, a formação de uma ligação covalente é essencialmente irreversível, e nesses casos o fármaco e o receptor formam um complexo inativo. Para readquirir a sua atividade, a célula precisa sintetizar uma nova molécula de receptor para substituir a proteína inativada; por outro lado, a molécula do fármaco que também faz parte do complexo inativo não está disponível para inibir outras moléculas do receptor. Os fármacos que modificam seus receptores-alvo (freqüentemente enzimas) através desse mecanismo são algumas vezes denominados **substratos suicidas**.

A estrutura molecular de um fármaco é que determina as propriedades físicas e químicas que contribuem para sua ligação específica ao receptor. Os fatores importantes incluem a hidrofobicidade, o estado de ionização (**pK_a**), a conformação e a estereoquímica da molécula do fármaco. Todos esses fatores combinam-se para estabelecer a complementaridade do fármaco com o sítio de ligação. As bolsas de ligação dos receptores são altamente específicas, e pequenas alterações no fármaco podem ter um acentuado efeito sobre a afinidade da interação fármaco–receptor. Por exemplo, a **estereoquímica do fármaco** possui grande impacto sobre a força da interação de ligação. A **varfarina** é sintetizada e administrada como mistura racê-

QUADRO 1.1 Força Relativa das Ligações entre Receptores e Fármacos

TIPO DE LIGAÇÃO	MECANISMO	FORÇA DA LIGAÇÃO
van der Waals	A mudança de densidade de elétrons em áreas de uma molécula ou em uma molécula como um todo resulta na geração de cargas positivas ou negativas transitórias. Essas áreas interagem com áreas transitórias de carga oposta sobre outra molécula.	+
Hidrogênio	Os átomos de hidrogênio ligados ao nitrogênio ou oxigênio tornam-se mais positivamente polarizados, permitindo a sua ligação a átomos de polarização mais negativa, como oxigênio, nitrogênio ou enxofre.	+ +
Iônica	Os átomos com excesso de elétrons (conferindo ao átomo uma carga negativa global) são atraídos por átomos com deficiência de elétrons (conferindo ao átomo uma carga positiva global).	+ + +
Covalente	Dois átomos em ligação compartilham elétrons.	+ + + +

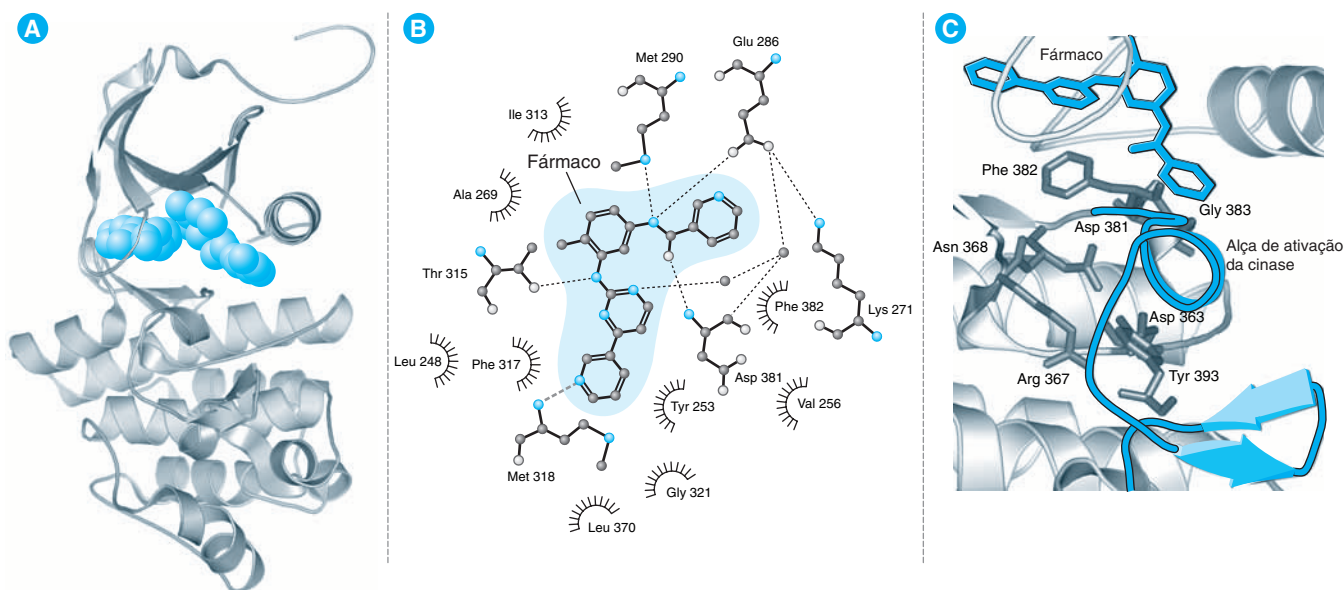



Fig. 1.2 Base estrutural da inibição enzimática específica: interação do imatinibe com a BCR-Abl. A. A porção cinase da BCR-Abl tirosinocinase é mostrada em formato de fita (*cinza*). Um análogo do imatinibe, um inibidor específico da BCR-Abl tirosinocinase, é mostrado na forma de modelo espacial (*azul*). **B.** Diagrama detalhado das interações intermoleculares entre o fármaco (*na cor azul*) e os resíduos de aminoácidos da proteína BCR-Abl. As ligações de hidrogênio estão indicadas por linhas tracejadas, enquanto as interações de van der Waals (indicadas por halos ao redor do nome do aminoácido e sua posição na seqüência da proteína) são mostradas para nove aminoácidos com cadeias laterais hidrofóbicas. **C.** A interação do fármaco (*azul*) com a proteína BCR-Abl (*cinza*) inibe a fosforilação de uma alça de ativação crítica (*formato em fita de cor azul intensa*), impedindo, assim, a atividade catalítica.

mica (uma mistura contendo 50% da molécula dextrógira e 50% da molécula levógira); todavia, o enantiômero S é quatro vezes mais potente do que o enantiômero R, em virtude de uma interação mais forte da forma S com o seu sítio de ligação na vitamina K epóxido redutase. A estereoquímica também pode afetar a toxicidade nos casos em que um enantiômero de um fármaco produz o efeito terapêutico desejado, enquanto o outro enantiômero exerce um efeito tóxico indesejável, talvez em virtude de uma interação com um segundo receptor ou de seu metabolismo a uma espécie tóxica. Embora seja algumas vezes difícil a síntese e purificação em larga escala de enantiômeros individuais por laboratórios farmacêuticos, alguns dos fármacos atualmente comercializados são produzidos como enantiômeros individuais nos casos em que um dos enantiômeros possui maior eficácia e/ou menor toxicidade do que a sua imagem especular.

IMPACTO DA LIGAÇÃO DO FÁRMACO SOBRE O RECEPTOR

De que maneira a ligação do fármaco produz uma alteração bioquímica e/ou fisiológica no organismo? No caso dos receptores com atividade enzimática, o sítio de ligação do fármaco é freqüentemente o **sítio ativo** onde uma transformação enzimática é catalisada. Por conseguinte, a atividade catalítica da enzima é inibida por fármacos que impedem a ligação do substrato ao sítio ou que o modificam de modo covalente. Nos casos em que o sítio de ligação não é o sítio ativo da enzima, os fármacos podem produzir uma mudança ao impedir a ligação de ligantes endógenos às bolsas de ligação de seus receptores. Entretanto, em numerosas interações fármaco–receptor, a ligação de um fármaco a seu receptor resulta em uma mudança na conformação do receptor. A alteração da forma do receptor pode afetar sua função, aumentando, inclusive, a afinidade do fármaco pelo receptor. Essa interação é freqüentemente designada como **adaptação induzida**, visto que a conformação do receptor é modificada de modo a melhorar a qualidade da interação de ligação.

O princípio de adaptação induzida sugere que a ligação fármaco–receptor pode ter profundos efeitos sobre a conformação do receptor. Ao induzir alterações na conformação do receptor, muitos fármacos não apenas melhoram a qualidade da interação de ligação, como também alteram a ação do receptor. A mudança de forma induzida pelo fármaco é algumas vezes idêntica àquela produzida pela ligação de um ligante endógeno. Por exemplo, todos os análogos da **insulina** administrados de forma exógena estimulam o receptor de insulina na mesma intensidade, apesar de suas seqüências de aminoácidos serem ligeiramente diferentes. Em outros casos, a ligação do fármaco altera a forma do receptor, tornando-o mais ou menos funcional do que o normal. Por exemplo, a ligação do imatinibe à BCR-Abl tirosinocinase faz com que a proteína assuma uma conformação enzimaticamente inativa, inibindo, assim, a atividade cinase do receptor.

Outra maneira de descrever o princípio de adaptação induzida é considerar o fato de que muitos receptores ocorrem em múltiplos estados de conformação — por exemplo, estado inativo (ou fechado), ativo (ou aberto) e dessensibilizado (ou inativado) — e o fato de que a ligação de um fármaco ao receptor estabiliza uma ou mais dessas conformações. Os modelos quantitativos que incorporam esses conceitos das interações fármaco–receptor são discutidos no Cap. 2.

EFEITOS DAS MEMBRANAS SOBRE AS INTERAÇÕES FÁRMACO–RECEPTOR

A estrutura do receptor determina não apenas as suas afinidades de ligação para fármacos e ligantes endógenos, mas também a localização da proteína em relação aos limites celulares, como a membrana plasmática. As proteínas que possuem grandes domínios hidrofóbicos são capazes de residir na membrana plasmática, em virtude do elevado conteúdo de

lipídios da membrana. Muitos receptores transmembrana apresentam domínios lipofílicos que estão assentados na membrana e domínios hidrofílicos que residem nos espaços intracelular e extracelular. Outros receptores de fármacos, incluindo diversos reguladores da transcrição (também denominados **fatores de transcrição**), só possuem domínios hidrofílicos e podem residir no citoplasma, no núcleo ou em ambos.

Assim como a estrutura do receptor determina a sua localização em relação à membrana plasmática, *a estrutura de um fármaco afeta a sua capacidade de ter acesso ao receptor*. Por exemplo, os fármacos que são altamente hidrossolúveis têm, com freqüência, menos capacidade de atravessar a membrana plasmática e ligar-se a moléculas-alvo situadas no citoplasma. Em contrapartida, certos fármacos hidrofílicos que são capazes de atravessar canais transmembrana ou de utilizar outros mecanismos de transporte podem ter rápido acesso a receptores citoplasmáticos. Os fármacos que são altamente lipofílicos, como muitos hormônios esteróides, são capazes de atravessar o ambiente lipídico hidrofóbico da membrana plasmática sem canais ou transportadores especiais, tendo conseqüentemente acesso a alvos intracelulares.

A capacidade dos fármacos de alterar a forma dos receptores faz com que a ligação de um fármaco a seu receptor sobre a superfície celular possa afetar funções no interior das células. Muitos receptores protéicos na superfície celular possuem domínios extracelulares que estão ligados a moléculas efetoras intracelulares através de domínios do receptor que se estendem pela membrana plasmática. Em alguns casos, a mudança na forma do domínio extracelular pode alterar a conformação dos domínios do receptor que atravessam a membrana e/ou que são intracelulares, resultando em alteração na função do receptor. Em outros casos, os fármacos podem estabelecer ligações cruzadas entre os domínios extracelulares de duas moléculas receptoras, formando um complexo receptor dimérico que ativa moléculas efetoras no interior da célula.

Todos esses fatores — estrutura do fármaco e do receptor, forças químicas que influenciam a interação fármaco–receptor, solubilidade do fármaco na água e na membrana plasmática e função do receptor no seu ambiente celular — conferem **especificidade** significativa às interações entre fármacos e seus receptores-alvo. Este livro apresenta numerosos exemplos de fármacos que podem ter acesso e ligar-se a receptores de modo a induzir uma mudança de sua conformação, produzindo conseqüentemente um efeito bioquímico ou fisiológico. Esse princípio sugere que, uma vez adquirido o conhecimento da estrutura de um receptor, pode-se, teoricamente, projetar um fármaco capaz de interromper a atividade deste receptor. Com efeito, existem, no momento atual, muitas pesquisas em andamento, que têm por objetivo aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade dos fármacos através de uma alteração da sua estrutura, de modo que possam ligar-se de modo mais seletivo a seus alvos. Esse processo, conhecido como **planejamento racional de fármacos**, propiciou o desenvolvimento de inibidores da protease que afetaram profundamente a evolução da doença pelo HIV, bem como de agentes antineoplásicos, como o imatinibe. Essa abordagem no desenvolvimento de fármacos é discutida com mais detalhes no Cap. 48.

DETERMINANTES MOLECULARES E CELULARES DA SELETIVIDADE DOS FÁRMACOS

Um fármaco ideal é aquele capaz de interagir apenas com um alvo molecular que produza o efeito terapêutico desejado, mas não com alvos moleculares capazes de provocar efeitos adversos indesejáveis. Embora esse fármaco ideal ainda não tenha sido descoberto (isto é, todos os fármacos de uso clínico atual têm o potencial de produzir efeitos adversos, bem como efeitos terapêuticos), os farmacologistas podem tirar proveito de diversos determinantes da **seletividade** dos fármacos numa tentativa de atingir essa meta. A seletividade quanto à ação de um fármaco pode ser obtida através de pelo menos duas categorias de mecanismos: (1) a especificidade de subtipos de receptores quanto ao tipo celular e (2) a especificidade do acoplamento receptor–efetor quanto ao tipo celular.

Embora numerosos receptores potenciais de fármacos estejam amplamente distribuídos entre diversos tipos de células, alguns receptores são mais limitados na sua distribuição. A administração sistêmica de fármacos que interagem com esses receptores localizados pode resultar em efeito terapêutico altamente seletivo. Por exemplo, os fármacos cujos alvos consistem em processos universais, como a síntese de DNA, tendem a causar efeitos colaterais tóxicos significativos; este é o caso de numerosos agentes quimioterápicos atualmente disponíveis para o tratamento do câncer. Outros fármacos cujos alvos consistem em processos que se restringem a determinado tipo de célula, como a produção de ácido no estômago, podem ter menos efeitos adversos. O imatinibe é um fármaco extremamente seletivo, visto que a proteína BCR-Abl não é expressa nas células normais (não-cancerosas). Em geral, *quanto mais restrita a distribuição celular do receptor-alvo de determinado fármaco, maior a probabilidade de o fármaco ser seletivo*.

De forma semelhante, embora muitos tipos diferentes de células possam expressar o mesmo alvo molecular para determinado fármaco, o efeito desse fármaco pode diferir nos vários tipos celulares, devido a mecanismos diferenciais de acoplamento receptor–efetor ou a exigências diferenciais do alvo do fármaco nos vários tipos de células. Por exemplo, embora os canais de cálcio regulados por voltagem sejam universalmente expressos no coração, as células marca-passo cardíacas são relativamente mais sensíveis aos efeitos dos agentes bloqueadores dos canais de cálcio do que as células musculares ventriculares cardíacas. Esse efeito diferencial é atribuível ao fato de que a propagação do potencial de ação depende principalmente da ação dos canais de cálcio nas células marca-passo cardíacas, enquanto os canais de sódio são mais importantes que os de cálcio nos potenciais de ação das células musculares ventriculares. Em geral, *quanto maior a diferença nos mecanismos de acoplamento receptor–efetor entre os vários tipos de células que expressam determinado alvo molecular para um fármaco, mais seletivo tende a ser o fármaco*.

PRINCIPAIS TIPOS DE RECEPTORES DE FÁRMACOS

Tendo em vista a grande diversidade de moléculas de fármacos, seria, aparentemente, muito provável que as interações entre fármacos e seus alvos moleculares fossem igualmente diversas. Isso é apenas parte da verdade. Com efeito, *a maioria das interações fármaco–receptor atualmente elucidadas podem ser classificadas, em sua maioria, em seis grandes grupos*. Esses grupos compreendem as interações entre fármacos e (1) canais iônicos transmembrana, (2) receptores transmembrana acoplados a proteínas G intracelulares, (3) receptores transmembrana com domínios citosólicos enzimáticos, (4) receptores intracelulares, incluindo enzimas, reguladores da transcrição e proteínas estruturais, (5) enzimas extracelulares e (6) receptores de

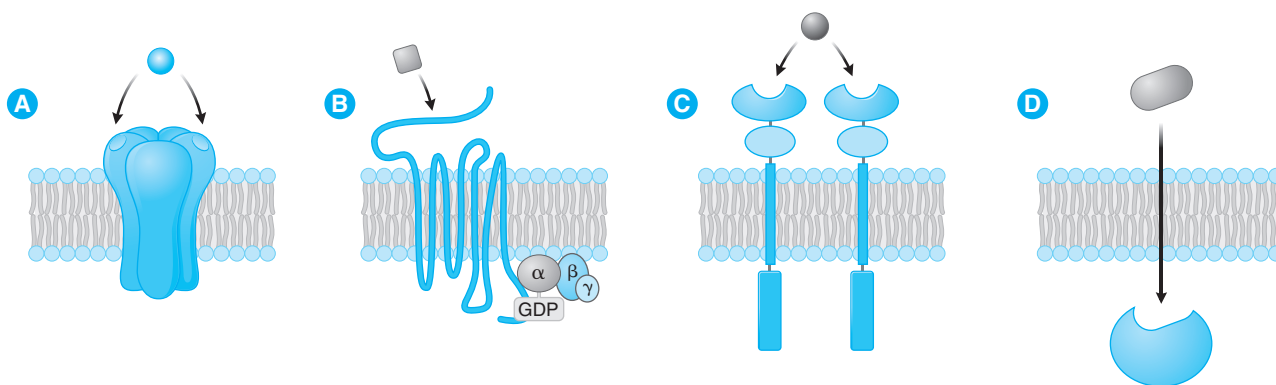



Fig. 1.3 Quatro tipos principais de interações entre fármacos e receptores. As interações fármaco–receptor podem ser divididas, em sua maioria, em quatro grupos. **A.** O fármaco pode ligar-se a canais iônicos que se estendem pela membrana plasmática, produzindo uma alteração na condutância do canal. **B.** Os receptores hepta-helicoidais que se estendem através da membrana plasmática estão acoplados funcionalmente a proteínas G intracelulares. Os fármacos podem influenciar as ações desses receptores através de sua ligação à superfície extracelular ou à região transmembrana do receptor. **C.** O fármaco pode ligar-se ao domínio extracelular de um receptor transmembrana e causar uma alteração de sinalização no interior da célula, por meio da ativação ou inibição de um domínio intracelular enzimático (boxe retangular) da molécula do receptor. **D.** Os fármacos podem sofrer difusão através da membrana plasmática e ligar-se a receptores citoplasmáticos ou nucleares. Trata-se freqüentemente da via utilizada pelos fármacos lipofílicos (por exemplo, fármacos que se ligam a receptores de hormônios esteróides). Alternativamente, os fármacos podem inibir enzimas no espaço extracelular, sem a necessidade de atravessar a membrana plasmática (*não mostrado*).

adesão de superfície celular (Fig. 1.3). O Quadro 1.2 fornece um resumo de cada tipo principal de interação.

O fato de saber se determinado fármaco ativa ou inibe o seu alvo e com que intensidade ele o faz fornece valiosas informações sobre a interação. Embora a **farmacodinâmica** (o estudo dos efeitos dos fármacos sobre o corpo humano) seja considerada de modo detalhado no próximo capítulo, é conveniente citar de modo sucinto as principais relações farmacodinâmicas entre fármacos e seus alvos antes de examinar os mecanismos moleculares das interações fármaco–receptor. *Os **agonistas** são moléculas que, através de sua ligação a seus alvos, produzem uma alteração na atividade desses alvos*. Os **agonistas integrais** ligam-se a seus alvos e os ativam até o grau máximo possível. Por exemplo, a acetilcolina liga-se ao receptor nicotínico de acetilcolina e induz uma alteração de conformação no canal iônico associado ao receptor, de um estado não-condutor para um estado totalmente condutor. Os **agonistas parciais** produzem uma resposta submáxima através de sua ligação a seus alvos. Os **agonistas inversos** causam inativação de alvos constitutivamente ativos. Os ***antagonistas** inibem a capacidade de ativação (ou inativação) de seus alvos por agonistas fisiológicos ou farmacológicos*. Os fármacos que bloqueiam diretamente o sítio de ligação de um agonista fisiológico são denominados **antagonistas competitivos**. Os fármacos que se ligam a outros sítios na molécula do alvo e que, portanto, impedem a alteração de conformação necessária para a ativação (ou inativação) do receptor podem ser **antagonistas não-competitivos** (ver Cap. 2). Como o mecanismo de cada interação fármaco–receptor é delineado nas várias seções que se seguem, convém considerar, em nível estrutural, como podem ser produzidos esses diferentes efeitos farmacodinâmicos.

CANAIS IÔNICOS TRANSMEMBRANA

A passagem de íons e de outras moléculas hidrofílicas através da membrana plasmática é necessária para numerosas funções celulares. Esses processos são regulados por canais transmembrana especializados. As funções dos **canais iônicos** são diversas, incluindo funções fundamentais na neurotransmissão, na condução cardíaca, na contração muscular e na secreção. Por conseguinte, os fármacos cuja ação é direcionada para os canais iônicos podem exercer impacto significativo sobre as principais funções orgânicas.

São utilizados três mecanismos principais na regulação da atividade dos canais iônicos transmembrana. Em alguns canais, a condutância é controlada pela ligação do ligante ao canal. Em outros canais, essa condutância é regulada por mudanças de voltagem através da membrana plasmática. Em outros canais

QUADRO 1.2 Seis Principais Tipos de Interações Fármaco–Receptor

TIPO DE RECEPTOR	LOCAL DE INTERAÇÃO FÁRMACO–RECEPTOR	LOCAL DA AÇÃO RESULTANTE
Canal iônico transmembrana	Extracelular, no interior do canal ou intracelular	Citoplasma
Transmembrana ligado a proteína G intracelular	Extracelular ou dentro da membrana	Citoplasma
Transmembrana com domínio citosólico enzimático	Extracelular	Citoplasma
Intracelular	Citoplasma ou núcleo	Citoplasma ou núcleo
Enzima extracelular	Extracelular	Extracelular
Adesão	Extracelular	Extracelular

QUADRO 1.3 Três Tipos Principais de Canais Iônicos Transmembrana

TIPO DE CANAL	MECANISMO DE ATIVAÇÃO	FUNÇÃO
Regulado por ligante	Ligação do ligante ao canal	Alteração da condutância iônica
Regulado por voltagem	Alteração no gradiente de voltagem transmembrana	Alteração da condutância iônica
Regulado por segundo mensageiro	Ligação do ligante ao receptor transmembrana com domínio citosólico acoplado à proteína G, resultando em geração de segundo mensageiro	O segundo mensageiro regula a condutância iônica do canal

ainda, a condutância é controlada pela ligação do ligante a receptores de membrana plasmática que estão de algum modo fixados ao canal. O primeiro grupo de canais é conhecido como **regulado por ligante**, o segundo grupo, como **regulado por voltagem**, e o terceiro, como **regulado por segundo mensageiro.** O Quadro 1.3 fornece um resumo do mecanismo de ativação e função de cada tipo de canal.

Em geral, os canais são altamente seletivos para os íons que eles conduzem. Assim, por exemplo, a propagação do potencial de ação nos neurônios do sistema nervoso central e sistema nervoso periférico ocorre em conseqüência da estimulação sincrônica de canais iônicos regulados por voltagem, que permitem a passagem seletiva de íons Na^+ para o interior da célula. Quando o potencial de membrana nesse neurônio torna-se suficientemente positivo, ocorre abertura dos canais de Na^+ regulados por voltagem, permitindo um grande influxo de íons sódio extracelulares, que despolarizam ainda mais a célula. O papel dos canais seletivos para íons na geração e na propagação do potencial de ação é discutido no Cap. 6.

A maioria dos canais iônicos compartilha uma certa semelhança estrutural, independentemente de sua seletividade para íons, magnitude de condutância ou mecanismos de ativação (regulação) ou inativação. Os canais iônicos tendem a ser macromoléculas semelhantes a tubos, constituídas por certo número de subunidades protéicas que atravessam a membrana plasmática. O **domínio de ligação do ligante** pode ser extracelular, localizado dentro do canal, ou intracelular, enquanto o domínio que interage com outros receptores ou moduladores é, com mais freqüência, intracelular. A estrutura do receptor nicotínico de acetilcolina (ACh) foi estabelecida até uma resolução de 4,6 Å, fornecendo um exemplo da estrutura de um importante canal iônico regulado por ligante. Esse receptor é constituído de cinco subunidades, e cada uma delas atravessa a membrana plasmática (Fig. 1.4). Duas das subunidades foram designadas como α; cada uma contém um único sítio de ligação extracelular para a ACh. No estado livre (sem ligante) do receptor, o canal encontra-se ocluído por cadeias laterais de aminoácidos e, dessa maneira, não permite a passagem de íons. A ligação de duas moléculas de acetilcolina ao receptor induz uma alteração de sua conformação, que abre o canal e permite a condutância de íons.

Embora o receptor nicotínico de ACh pareça assumir apenas dois estados, isto é, aberto ou fechado, muitos canais iônicos são capazes de assumir outros estados. Assim, por exemplo, alguns canais iônicos podem tornar-se **refratários** ou **inativados**. Nesse estado, a permeabilidade do canal não pode ser alterada durante um certo período de tempo, conhecido como período refratário do canal. O canal de sódio regulado por voltagem sofre um ciclo de ativação, abertura do canal, fechamento do canal e inativação do canal. Durante o período de inativação (refratário), o canal não pode ser reativado durante alguns milissegundos, mesmo se o potencial de membrana retornar para uma voltagem que normalmente estimula a abertura do canal. Alguns fármacos ligam-se com diferentes afinidades a

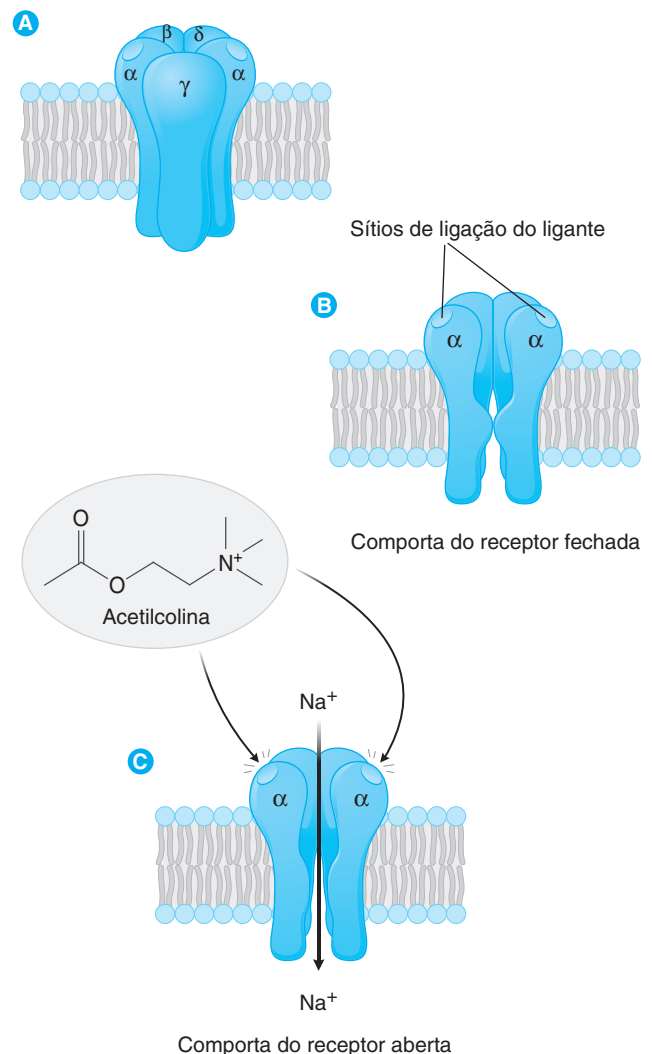



Fig. 1.4 Receptor nicotínico de acetilcolina regulado por ligante. A. O receptor de acetilcolina (ACh) da membrana plasmática é composto de cinco subunidades — duas subunidades α, uma subunidade β, uma subunidade γ e uma subunidade δ. **B.** A subunidade γ foi removida para mostrar a estrutura esquemática interna do receptor, demonstrando que ele forma um canal transmembrana. Na ausência de ACh, a comporta do receptor está fechada, e os cátions (mais especificamente íons sódio [Na^+]) são incapazes de atravessar o canal. **C.** Quando a ACh liga-se a ambas as subunidades α, o canal abre-se, e o sódio pode seguir ao longo de seu gradiente de concentração para dentro da célula.

estados diferentes do mesmo canal iônico. Essa **ligação dependente do estado** é importante no mecanismo de ação de alguns anestésicos locais e agentes antiarrítmicos, conforme discutido nos Caps. 10 e 18, respectivamente.

Os anestésicos locais e os benzodiazepínicos constituem duas classes importantes de fármacos que atuam através de alteração na condutância dos canais iônicos. Os anestésicos locais bloqueiam a condutância dos íons sódio através dos canais de sódio regulados por voltagem nos neurônios que transmitem a informação da dor da periferia para o sistema nervoso central, impedindo, assim, a propagação do potencial de ação e, conseqüentemente, a percepção de dor (nocicepção). Os benzodiazepínicos também atuam sobre o sistema nervoso, porém através de um mecanismo diferente. Esses fármacos inibem a neurotransmissão no sistema nervoso central ao potencializar a capacidade do transmissor ácido gama-aminobutírico (**GABA**) de aumentar a condutância de íons cloreto através das membranas neuronais, fazendo com que o potencial de membrana se afaste ainda mais de seu limiar para ativação.

RECEPTORES TRANSMEMBRANA ACOPLADOS À PROTEÍNA G

Os **receptores acoplados à proteína G** representam a classe mais abundante de receptores no corpo humano. Esses receptores, que estão expostos na superfície extracelular da membrana celular, atravessam a membrana e possuem regiões intracelulares que ativam uma classe singular de moléculas de sinalização, denominadas **proteínas G**. (As proteínas G são assim designadas em virtude de sua ligação aos nucleotídios de guanina, GTP e GDP.) Os mecanismos de sinalização acoplados à proteína G estão envolvidos em numerosos processos importantes, incluindo visão, olfação e neurotransmissão.

Todos os receptores acoplados à proteína G possuem sete regiões transmembrana dentro de uma única cadeia polipeptídica. Cada região transmembrana consiste em uma única hélice α, e essas hélices α estão dispostas em um modelo estrutural característico, que se assemelha em todos os membros dessa classe de receptores. O domínio extracelular dessa classe de proteínas contém habitualmente a região de ligação do ligante, apesar de alguns receptores acoplados à proteína G ligarem ligantes dentro do domínio transmembrana do receptor. No estado de repouso (não-estimulado), o domínio citoplasmático do receptor está ligado de forma não-covalente a uma proteína G, constituída por subunidades α e βγ. Com o processo de ativação, a subunidade α efetua a troca de GDP por GTP. A seguir, a subunidade α-GTP dissocia-se da subunidade βγ, e a subunidade α ou βγ difunde-se ao longo do folheto interno da membrana plasmática para interagir com diversos efetores diferentes. Esses efetores incluem a adenilil ciclase, a fosfolipase C, diversos canais iônicos e outras classes de proteínas. Os sinais mediados pelas proteínas G são habitualmente interrompidos pela hidrólise do GTP a GDP, que é catalisada pela atividade inerente de GTPase da subunidade α (Fig. 1.5).

Uma das principais funções das proteínas G consiste em ativar a produção de **segundos mensageiros**, isto é, moléculas de sinalização que transmitem o sinal fornecido pelo primeiro mensageiro — habitualmente um ligante endógeno ou um fármaco exógeno — a efetores citoplasmáticos (Fig. 1.6). A via mais comum associada às proteínas G consiste na ativação de ciclases, como a adenilil ciclase, que catalisa a produção do segundo mensageiro, o 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), e a guanilil ciclase, que catalisa a produção do 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). As proteínas G podem ativar a enzima fosfolipase C (PLC), que, entre outras funções, desempenha um papel essencial no processo de regu-

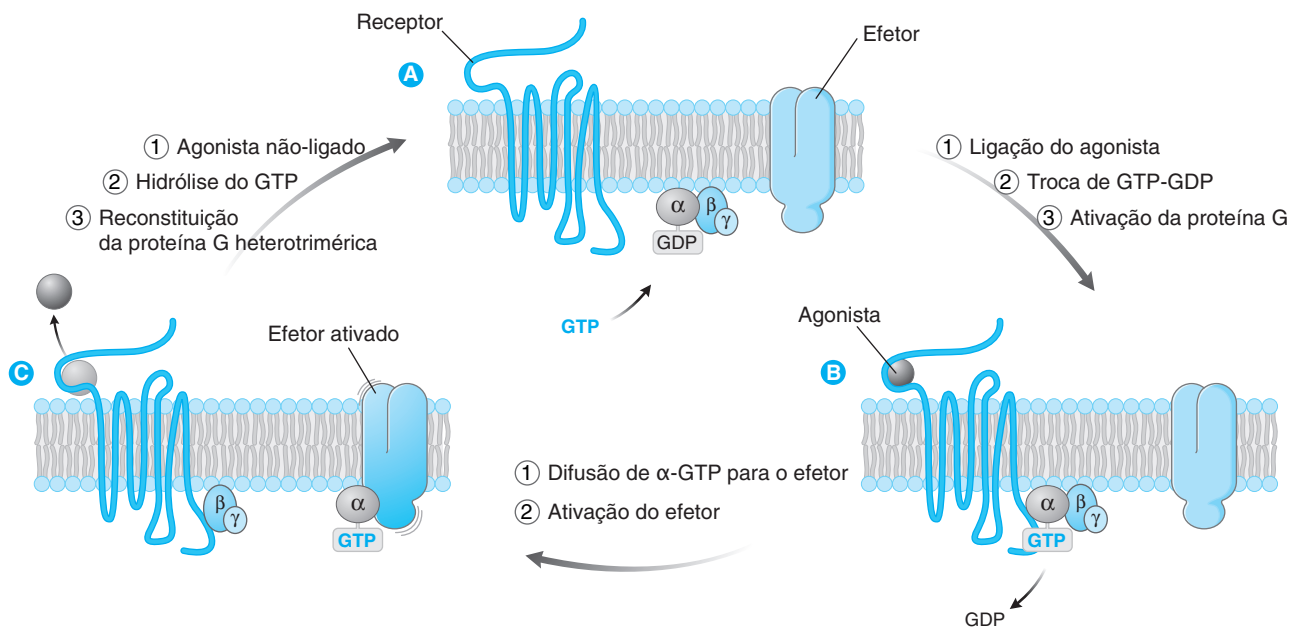



Fig. 1.5 Ativação de uma proteína G mediada por receptor e a sua interação resultante com efetores. A. No estado de repouso, as subunidades α e βγ de uma proteína G estão associadas entre si, e o GDP está ligado à subunidade α. **B.** A ligação de um ligante extracelular (agonista) ao receptor acoplado à proteína G determina a troca de GDP por GTP na subunidade α. **C.** A subunidade βγ dissocia-se da subunidade α, que se difunde para interagir com proteínas efetoras. A interação da subunidade α associada ao ATP com um efetor ativa este efetor. Em alguns casos (*não ilustrados*), a subunidade βγ também pode ativar proteínas efetoras. Dependendo do subtipo de receptor e da isoforma específica de Gα, a Gα também pode inibir a atividade de uma molécula efetora. A subunidade α possui atividade intrínseca de GTPase, que resulta em hidrólise do GTP a GDP. Isso leva à reassociação da subunidade α com a subunidade βγ, dando início a um novo ciclo.

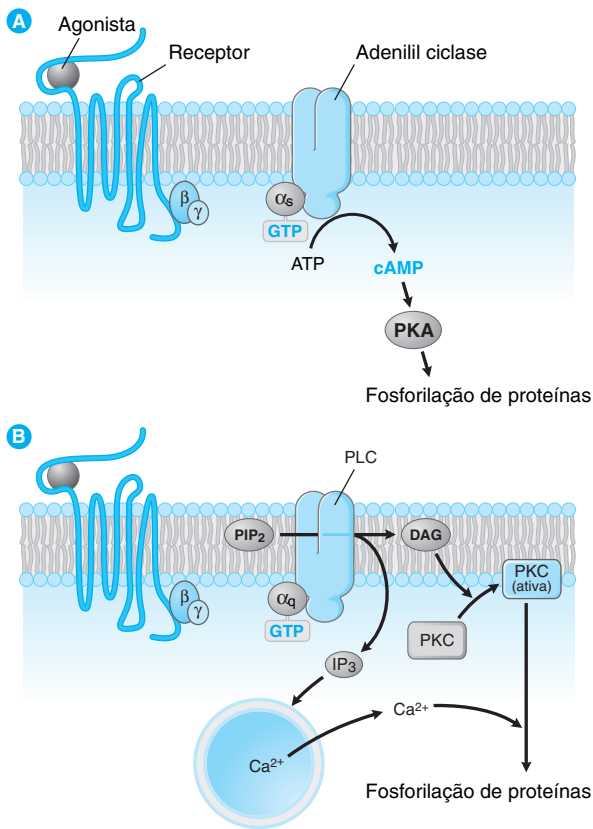



Fig. 1.6 Ativação da adenilil ciclase (AC) e da fosfolipase C (PLC) por proteínas G. As proteínas G têm a propriedade de interagir com vários tipos diferentes de moléculas efetoras. O subtipo de proteína Gα que é ativado freqüentemente determina o efetor a ser ativado pela proteína G. Duas das subunidades mais comuns de Gα são a $G\alpha_s$ e a $G\alpha_q$, que estimulam a adenilil ciclase e a fosfolipase C, respectivamente. **A.** Quando estimulada pela $G\alpha_s$, a adenilil ciclase converte o ATP em AMP cíclico (cAMP). A seguir, o cAMP ativa a proteinocinase A (PKA), que fosforila diversas proteínas citosólicas específicas. **B.** Quando estimulada pela $G\alpha_q$, a fosfolipase C (PLC) cliva o fosfolipídio de membrana fosfatidilinositol-4,5-difosfato (PIP_2) em diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3). O DAG difunde-se na membrana para ativar a proteinocinase C (PKC), que, a seguir, fosforila proteínas celulares específicas. O IP_3 estimula a liberação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático para o citosol. A liberação de cálcio também estimula eventos de fosforilação de proteínas, que levam a alterações na ativação de proteínas. Apesar de não estarem ilustradas aqui, as subunidades βγ das proteínas G também podem afetar determinadas cascatas de transdução de sinais celulares.

lação da concentração de cálcio intracelular. Após ativação por uma proteína G, a PLC cliva o fosfolipídio de membrana, o fosfatidilinositol-4,5-difosfato (PIP_2), produzindo os segundos mensageiros diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trifosfato (IP_3). O IP_3 deflagra a liberação de Ca^{2+} das reservas intracelulares, aumentando acentuadamente a concentração citosólica de Ca^{2+} e ativando eventos moleculares e celulares distais. O DAG ativa a proteinocinase C, que, a seguir, medeia outros eventos moleculares e celulares, incluindo contração do músculo liso e transporte iônico transmembrana. Todos esses eventos são dinamicamente regulados, de modo que as diferentes etapas nas vias envolvidas são ativadas e inativadas com cinéticas características.

Na atualidade, já foi identificado um grande número de isoformas da proteína Gα, exibindo, cada uma delas, efeitos singulares sobre seus alvos. Algumas dessas proteínas G incluem a proteína G estimuladora (G_s), a proteína G inibitória (G_i), G_q, G_o e $G_{12/13}$. O Quadro 1.4 fornece exemplos dessas isoformas. O funcionamento diferencial dessas proteínas G,

QUADRO 1.4 As Principais Proteínas G e Exemplos de suas Ações

PROTEÍNA G	AÇÕES
G estimuladora (G_s)	Ativa os canais de Ca^{2+}, ativa a adenilil ciclase
G inibitória (G_i)	Ativa os canais de K^+, inibe a adenilil ciclase
G_o	Inibe os canais de Ca^{2+}
G_q	Ativa a fosfolipase C
$G_{12/13}$	Diversas interações com transportadores de íons

algumas das quais podem acoplar-se de diferentes maneiras ao mesmo receptor em tipos celulares distintos, é provavelmente importante na seletividade potencial de fármacos futuros. As subunidades βγ das proteínas G também podem atuar como moléculas de segundos mensageiros, embora suas ações não estejam totalmente caracterizadas.

O grupo dos receptores β-adrenérgicos constitui uma importante classe dentro da família dos receptores acoplados à proteína G. Entre esses receptores, os que foram mais extensamente estudados foram designados como β_1, β_2 e β_3. Conforme discutido de modo mais pormenorizado no Cap. 9, os receptores β_1 desempenham um papel no controle da freqüência cardíaca; os receptores β_2 estão envolvidos no relaxamento do músculo liso; e os receptores β_3 desempenham um papel na mobilização da energia das células adiposas. Cada um desses receptores é estimulado pela ligação de catecolaminas endógenas, como a **epinefrina** e a **norepinefrina**, ao domínio extracelular do receptor. A ligação da **epinefrina** induz uma alteração na conformação do receptor, ativando proteínas G associadas ao domínio citoplasmático do receptor. A forma ativada da proteína G (isto é, ligada ao GTP) ativa a adenilil ciclase, resultando em aumento dos níveis intracelulares de cAMP e em efeitos celulares distais. O Quadro 1.5 fornece algumas das várias localizações teciduais e ações dos receptores β-adrenérgicos.

RECEPTORES TRANSMEMBRANA COM DOMÍNIOS CITOSÓLICOS ENZIMÁTICOS

A terceira classe importante de alvos celulares para fármacos consiste em receptores transmembrana que transduzem uma interação de ligação com ligantes extracelulares numa ação intracelular através da ativação de um domínio enzimático ligado. Esses receptores desempenham diversos papéis num conjunto diverso de processos fisiológicos, incluindo metabolismo, crescimento e diferenciação celulares. Os receptores que possuem um domínio enzimático intracelular podem ser divididos em cinco classes principais, com base no seu mecanismo citoplasmático de ação (Fig. 1.7). Todos esses receptores consistem em proteínas que atravessam uma única vez a membrana, ao contrário do modelo que atravessa sete vezes a membrana encontrado nos receptores acoplados à proteína G. Muitos receptores com domínios citosólicos enzimáticos formam dímeros ou complexos de múltiplas subunidades para a transdução de seus sinais.

Muitos dos receptores com domínios citosólicos enzimáticos modificam proteínas pela adição ou remoção de grupos de fosfato de resíduos de aminoácidos específicos. *A fosforilação*

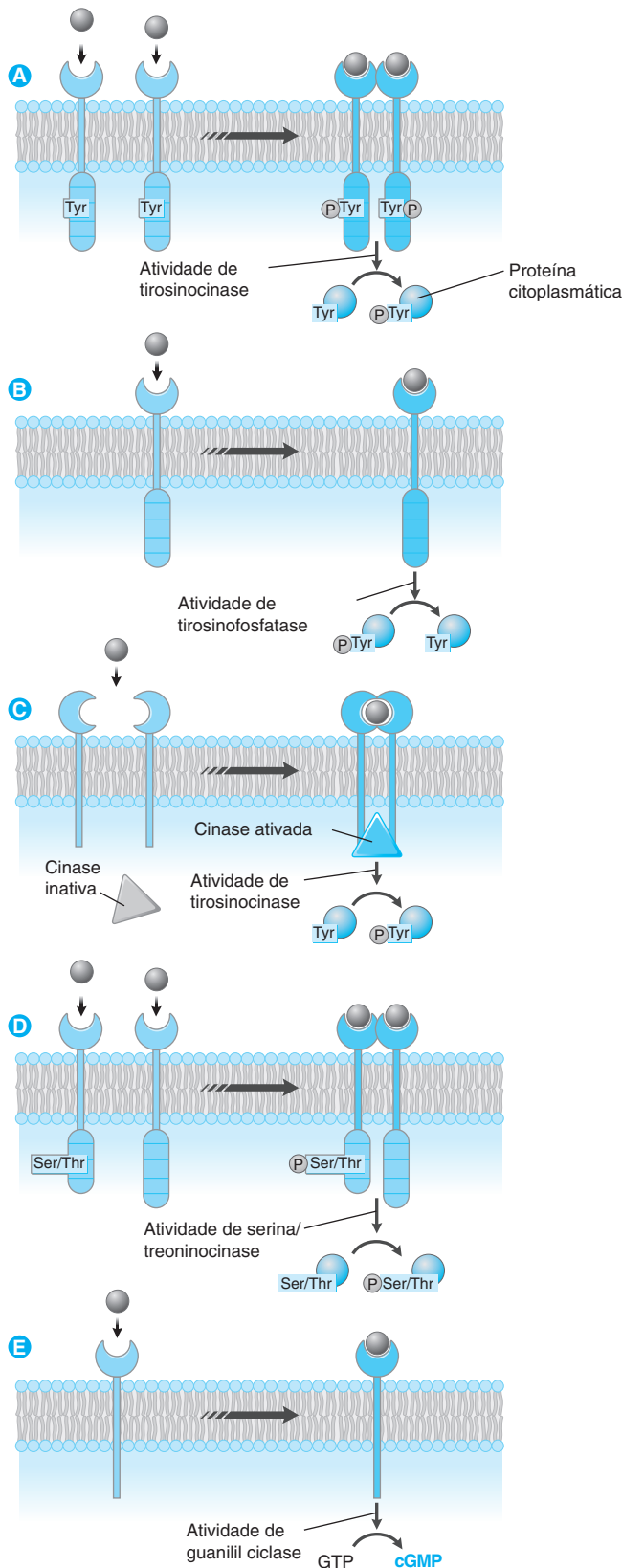



Fig. 1.7 Principais tipos de receptores transmembrana com domínios citosólicos enzimáticos. Existem cinco categorias principais de receptores transmembrana com domínios citosólicos enzimáticos. **A.** O maior grupo é constituído pelos receptores com tirosinocinases. Após ativação induzida pelo ligante, esses receptores sofrem dimerização e transfosforilam resíduos de tirosina no receptor e, com freqüência, em proteínas citosólicas alvo. O receptor de insulina e a proteína BCR-Abl fornecem exemplos de receptores com tirosinocinases. **B.** Alguns receptores podem atuar como tirosinofosfatases. Esses receptores desfosforilam resíduos de tirosina em outros receptores transmembrana ou em proteínas citosólicas. Muitas células do sistema imune possuem receptores com tirosinofosfatases. **C.** Alguns receptores associados a tirosinocinase carecem de um domínio enzimático definitivo, porém a ligação do ligante ao receptor desencadeia a ativação de proteinocinases associadas ao receptor (denominadas **tirosinocinases não-receptoras**) que, em seguida, fosforilam resíduos de tirosina em certas proteínas citosólicas. **D.** Os receptores com serina/treoninocinases fosforilam resíduos de serina e de treonina em determinadas proteínas-alvo citosólicas. Os membros da superfamília de receptores do TGF-β pertencem a essa categoria. **E.** Os receptores com guanilil ciclase contêm um domínio citosólico que catalisa a formação do cGMP a partir do GTP. O receptor do peptídio natriurético tipo B é um dos receptores de guanilil ciclase que foi bem caracterizado.

QUADRO 1.5 Localização Tecidual e Ação dos Receptores β-Adrenérgicos

RECEPTOR	LOCALIZAÇÃO TECIDUAL	AÇÃO
β_1	Nó SA do coração	Aumenta a freqüência cardíaca
	Músculo cardíaco	Aumenta a contratilidade
	Tecido adiposo	Aumenta a lipólise
β_2	Músculo liso brônquico	Dilata os bronquíolos
	Músculo liso gastrintestinal	Provoca constrição dos esfíncteres e relaxa a parede intestinal
	Útero	Relaxa a parede uterina
	Bexiga	Relaxa a bexiga
	Fígado	Aumenta a gliconeogênese e a glicólise
	Pâncreas	Aumenta a liberação de insulina
β_3	Tecido adiposo	Aumenta a lipólise

é um mecanismo ubíquo de sinalização de proteínas. A grande carga negativa dos grupos de fosfato pode alterar drasticamente a estrutura tridimensional de uma proteína e, conseqüentemente, modificar a atividade dessa proteína. Além disso, a fosforilação é um processo facilmente reversível, permitindo, desse modo, que esse mecanismo de sinalização possa atuar especificamente no tempo e no espaço.

Receptores com Tirosinocinases

O maior grupo de receptores transmembrana com domínios citosólicos enzimáticos é a família dos receptores com tirosinocinase. Esses receptores transduzem sinais de numerosos hormônios e fatores de crescimento através da fosforilação de resíduos de tirosina na cauda citoplasmática do receptor. Isso leva ao recrutamento e à fosforilação subseqüente da tirosina de diversas moléculas sinalizadoras citosólicas.

O receptor de insulina é um receptor com tirosinocinase bem caracterizado. Esse receptor é constituído por duas subunidades α extracelulares, que estão ligadas de forma covalente a duas subunidades β que atravessam a membrana. A ligação da insulina às subunidades α resulta numa mudança na conformação das subunidades β adjacentes, determinando a aproximação das

subunidades β entre si no lado intracelular da membrana. A proximidade das duas subunidades β promove uma reação de transfosforilação, em que uma subunidade β fosforila a outra (“autofosforilação”). A seguir, os resíduos de tirosina fosforilados atuam para recrutar outras proteínas citosólicas, conhecidas como proteínas do substrato do receptor de insulina (IRS). O diabetes melito tipo 2 pode, em alguns casos, estar associado a defeitos na sinalização pós-receptor de insulina; por conseguinte, o conhecimento das vias de sinalização do receptor de insulina é relevante no planejamento potencial da terapia racional. O mecanismo de sinalização dos receptores de insulina é discutido de modo mais pormenorizado no Cap. 29.

Tendo em vista que as tirosinocinases receptoras desempenham um importante papel no crescimento e na diferenciação celulares, não é surpreendente que a ocorrência de mutações de “ganho de função” nesses receptores (isto é, mutações que induzem uma atividade *independente de ligante* dessas moléculas) possa resultar em crescimento descontrolado das células e em câncer. No caso apresentado na Introdução, verificamos que a leucemia mielóide crônica está associada ao cromossomo Filadélfia, que resulta de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22. O cromossomo mutante codifica uma tirosinocinase receptora constitutivamente ativa, designada como proteína BCR-Abl (BCR e Abl são as abreviaturas para “*break-point cluster region*” — “região de agrupamento de quebra” — e “Abelson”, respectivamente, as duas regiões cromossômicas que sofrem translocação com alta freqüência nessa forma de leucemia). A atividade constitutiva dessa enzima resulta na fosforilação de diversas proteínas citosólicas, levando a uma perda da regulação do crescimento das células mielóides e desenvolvimento de leucemia mielóide crônica. O imatinibe inibe a atividade da BCR-Abl ao neutralizar a sua capacidade de fosforilar substratos. Trata-se do primeiro exemplo de um fármaco dirigido especificamente para tirosinocinases receptoras, e o seu sucesso está estimulando o desenvolvimento de diversos fármacos capazes de atuar por mecanismos semelhantes.

Receptores com Tirosinofosfatases

Assim como os receptores com tirosinocinases fosforilam os resíduos de tirosina de proteínas citoplasmáticas, os receptores com tirosinofosfatases removem grupos de fosfato de resíduos de tirosina específicos. Em alguns casos, isso pode constituir um exemplo de convergência de receptores (discutido adiante), em que os efeitos diferenciais de dois tipos de receptores podem anular o efeito do outro. Todavia, os receptores com tirosinofosfatases também possuem novos mecanismos de sinalização. Muitos receptores com tirosinofosfatases são encontrados em células imunes, onde regulam a ativação celular. Esses receptores são discutidos com mais detalhes no Cap. 44.

Receptores Associados a Tirosinocinase

Os receptores associados a tirosinocinase formam uma família distinta de proteínas que, embora careçam de atividade catalítica inerente, recrutam proteínas de sinalização citosólicas ativas através de um processo dependente de ligante. Essas proteínas citosólicas são também denominadas (de modo um tanto confuso) **tirosinocinases não-receptoras**. A ativação de receptores de superfície celular associados a tirosinocinase pelo ligante induz o agrupamento dos receptores. Esse evento de agrupamento recruta proteínas citoplasmáticas, que são então ativadas para fosforilar outras proteínas nos resíduos de tirosina. Por conseguinte, o efeito distal é muito semelhante ao das tirosinocinases receptoras, exceto que os receptores associados a tirosinocinase dependem de uma cinase não-receptora para a fosforilação das proteínas-alvo. Entre exemplos importantes de receptores associados a tirosinocinase, destacam-se os receptores de citocinas e vários outros receptores no sistema imune. Esses receptores são discutidos de modo pormenorizado no Cap. 44.

Receptores com Serina/Treoninocinases

Esses receptores, que são membros da superfamília de receptores do fator de transformação do crescimento β (TGF-β), são mediadores importantes do crescimento e da diferenciação celulares, que foram implicados na progressão do câncer e na ocorrência de metástases. Atuam através da fosforilação de resíduos de serina e treonina em proteínas-alvo citoplasmáticas. No momento atual, não se dispõe de nenhum agente farmacológico dirigido para as serina/treoninocinases, embora esses fármacos estejam em fase de desenvolvimento.

Receptores com Guanilil Ciclases

Conforme assinalado anteriormente, a ativação dos receptores acoplados à proteína G pode induzir as subunidades da Gα a alterar a atividade das adenilil e guanilil ciclases. Os receptores com guanilil ciclases não possuem nenhuma proteína G intermediária. Com efeito, a ligação do ligante estimula a atividade intrínseca de guanilil ciclase do receptor, em que o GTP é convertido em cGMP. Esses receptores formam a menor família de receptores transmembrana. O peptídio natriurético do tipo B, um hormônio secretado pelos ventrículos em resposta a uma sobrecarga de volume, atua através de um receptor com guanilil ciclase. Uma versão recombinante do ligante peptídico nativo, a **nesiritida**, foi aprovada para o tratamento da insuficiência cardíaca descompensada, conforme discutido no Cap. 20.

RECEPTORES INTRACELULARES

As **enzimas** constituem um alvo citosólico comum, e muitos fármacos que são dirigidos para enzimas intracelulares produzem seus efeitos ao alterar a produção enzimática de moléculas sinalizadoras ou metabólicas críticas. A epóxido de vitamina K redutase, uma enzima citosólica envolvida na modificação pós-tradução de resíduos de glutamato em certos fatores da coagulação, constitui o alvo do anticoagulante **varfarina**. Muitos inibidores lipofílicos de **moléculas de transdução de sinais** citosólicas estão em fase de desenvolvimento, incluindo fármacos cujos alvos consistem em mediadores da apoptose (morte celular programada) ou da inflamação.

Os fatores reguladores da transcrição são receptores citosólicos importantes, que atuam como alvos para fármacos lipofílicos. Todas as proteínas no organismo são codificadas pelo DNA. A transcrição do DNA em RNA e a tradução do RNA em proteínas são controladas por um conjunto distinto de moléculas. A transcrição de muitos genes é regulada, em parte, pela interação entre moléculas de sinalização lipossolúveis e fatores reguladores da transcrição. Devido ao papel fundamental desempenhado pelo controle da transcrição em muitos processos biológicos, os **reguladores da transcrição** (também denominados **fatores da transcrição**) constituem os alvos de alguns fármacos importantes. Os **hormônios esteróides** formam uma classe de fármacos lipofílicos que têm a capacidade de sofrer rápida difusão através da membrana plasmática e exercer suas ações através de sua ligação a fatores da transcrição no citoplasma ou no núcleo (Fig. 1.8).

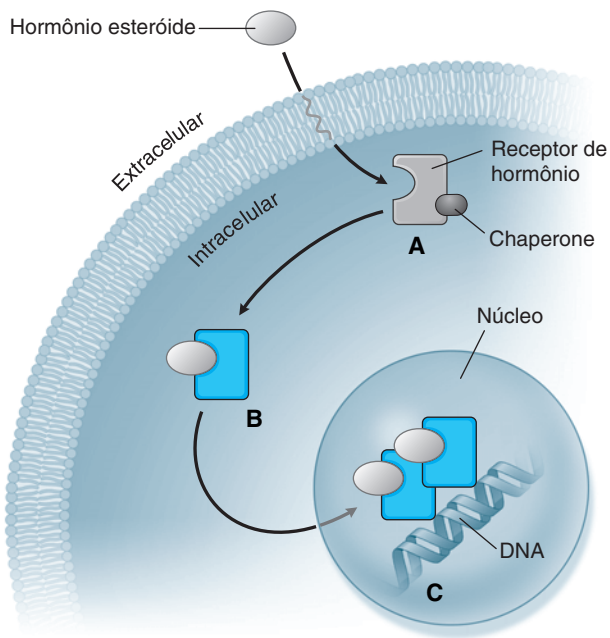



Fig. 1.8 Ligação de uma molécula lipofílica a um fator de transcrição intracelular. **A.** As pequenas moléculas lipofílicas podem sofrer difusão através da membrana plasmática e ligar-se a fatores de transcrição intracelulares. Este exemplo mostra a ligação de um hormônio esteróide a um receptor de hormônio citosólico, embora alguns receptores pertencentes a essa classe possam estar localizados no núcleo antes da ligação do ligante. **B.** A ligação do ligante desencadeia uma mudança na conformação do receptor (e, freqüentemente, a dissociação de uma proteína repressora chaperone), que determina o transporte do complexo ligante–receptor para o núcleo. No interior do núcleo, o complexo ligante–receptor sofre tipicamente dimerização. No exemplo ilustrado, a forma ativa do receptor é um homodímero (dois receptores idênticos ligados entre si); todavia, pode haver também a formação de heterodímeros (como o receptor de hormônio tireoidiano e o receptor retinóide X). **C.** O complexo ligante–receptor dimerizado liga-se ao DNA e, a seguir, pode recrutar co-ativadores e co-repressores (*não ilustrados aqui*). Esses complexos alteram a taxa de transcrição gênica, resultando em alteração (para cima ou para baixo) na expressão das proteínas celulares.

Assim como a forma de um fator de transcrição determina que fármacos aos quais irá se ligar, a sua forma também estabelece o local onde o fator de transcrição irá se fixar no genoma e quais moléculas co-ativadoras ou co-repressoras irão se ligar ao fator. Por meio da ativação ou inibição da transcrição, alterando, dessa maneira, as concentrações intracelulares ou extracelulares de produtos gênicos específicos, os fármacos dirigidos para os fatores de transcrição podem ter um profundo impacto sobre a função celular. As respostas celulares a esses fármacos e os efeitos que decorrem dessa resposta celular nos tecidos e sistemas orgânicos estabelecem ligações entre a interação molecular fármaco–receptor e os efeitos do fármaco sobre o organismo como um todo. Como a transcrição gênica é um processo relativamente lento (minutos a horas) e de longa duração, os fármacos cujos alvos consistem em fatores de transcrição freqüentemente necessitam de um maior período de tempo para o início de sua ação; além disso, possuem efeitos mais duradouros do que os fármacos que alteram processos mais transitórios, como a condução de íons (segundos a minutos).

Nem todos os fármacos com alvos citosólicos atuam sobre fatores de transcrição. As **proteínas estruturais**, como a tubulina, representam importantes alvos para agentes antineoplásicos capazes de sofrer difusão através da membrana plasmática da célula cancerosa. Por exemplo, os alcalóides da vinca antimitóticos ligam-se a monômeros de tubulina e impedem a polimerização dessa molécula em microtúbulos. Essa inibição da formação de microtúbulos interrompe as células afetadas na metáfase. Outros fármacos ligam-se diretamente ao RNA ou aos ribossomos; esses fármacos são importantes na quimioterapia antimicrobiana e antineoplásica.

ENZIMAS EXTRACELULARES

Muitos receptores importantes de fármacos são enzimas cujos sítios ativos estão localizados fora da membrana plasmática. O ambiente fora das células é constituído por um meio de proteínas e moléculas de sinalização. Enquanto muitas dessas proteínas desempenham um papel estrutural, outras são utilizadas na comunicação da informação entre células. Por conseguinte, as enzimas que modificam as moléculas que medeiam esses sinais importantes podem influenciar processos fisiológicos, como a vasoconstrição e a neurotransmissão. Um exemplo dessa classe de receptores é a **enzima conversora de angiotensina** (ECA), que converte a angiotensina I no poderoso vasoconstritor angiotensina II. Os **inibidores da ECA** são fármacos que inibem essa conversão enzimática e que, portanto, reduzem a pressão arterial (entre outros efeitos; ver Cap. 20). Outro exemplo é fornecido pela **acetilcolinesterase**, que degrada a acetilcolina após liberação desse neurotransmissor dos neurônios colinérgicos. Os **inibidores da acetilcolinesterase** aumentam significativamente a neurotransmissão nas sinapses colinérgicas ao impedir a degradação do neurotransmissor nesses locais (ver Cap. 8).

RECEPTORES DE ADESÃO DA SUPERFÍCIE CELULAR

Com freqüência, as células precisam interagir diretamente com outras células para o desempenho de funções específicas ou a comunicação de informações. Algumas funções importantes que exigem interações de adesão entre células incluem a formação dos tecidos e a migração das células imunes para um local de inflamação. A região de contato entre duas células é denominada **adesão**, e as interações de adesão entre células são mediadas por pares de **receptores de adesão** sobre as superfícies de cada célula. Em muitos casos, vários desses pares de receptor–contra-receptor combinam-se para assegurar uma adesão firme, e os reguladores intracelulares controlam a atividade dos receptores de adesão ao modificar a sua afinidade ou ao controlar sua expressão e localização sobre a superfície celular. Vários receptores de adesão envolvidos na resposta inflamatória são alvos interessantes para inibidores seletivos. Os inibidores de uma classe específica de receptores de adesão, conhecidos como **integrinas**, foram recentemente incluídos na clínica, e esses fármacos estão sendo estudados no tratamento de uma variedade de afecções, incluindo inflamação, esclerose múltipla e câncer (ver Cap. 44).

PROCESSAMENTO DE SINAIS DECORRENTES DE INTERAÇÕES FÁRMACO–RECEPTOR

Muitas células no corpo são continuamente bombardeadas por inúmeros estímulos, alguns estimuladores e outros inibitórios. De que maneira as células integram esses sinais, produzindo uma resposta coerente? As proteínas G e outros segundos mensageiros parecem proporcionar pontos importantes de integração. Conforme assinalado anteriormente, foi identificado um número relativamente pequeno de segundos mensageiros, e é

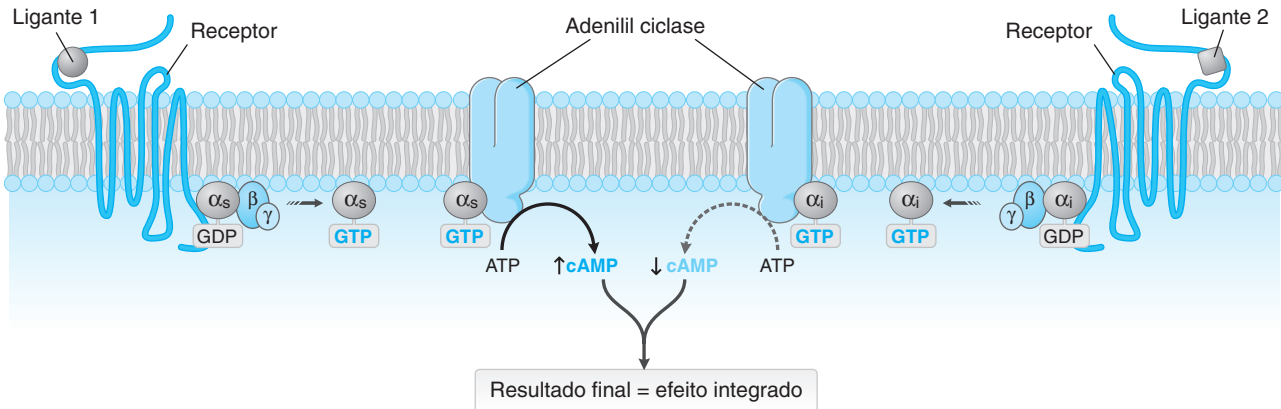



Fig. 1.9 Convergência de sinalização de dois receptores. A transdução de cascatas de sinalização intracelulares utiliza um número limitado de mecanismos. Em alguns casos, isso propicia a convergência, em que dois receptores diferentes exercem efeitos opostos, que tendem a negar-se um ao outro na célula. Em um exemplo simples, dois receptores diferentes acoplados à proteína G podem ser estimulados por diferentes ligantes. O receptor ilustrado à esquerda está acoplado à $G\alpha_s$, uma proteína G que estimula a adenilil ciclase a catalisar a formação de cAMP. O receptor ilustrado à direita está acoplado à $G\alpha_i$, uma proteína G que inibe a adenilil ciclase. Quando ambos os receptores são ativados simultaneamente, podem atenuar ou até mesmo neutralizar um ao outro, como mostra a figura. Algumas vezes, a sinalização através de uma via pode alternar, quando os dois receptores são ativados de modo seqüencial.

pouco provável que muitos deles ainda sejam descobertos. Por conseguinte, os segundos mensageiros constituem um possível mecanismo interessante capaz de fornecer às células um conjunto de pontos em comum para os quais numerosos estímulos externos podem convergir, produzindo um efeito celular coordenado (Fig. 1.9).

As concentrações de íons proporcionam outro ponto de integração para os efeitos celulares, visto que a concentração celular de determinado íon resulta da atividade integrada de *múltiplas* correntes iônicas, que tanto aumentam quanto diminuem a concentração do íon no interior da célula. Por exemplo, o estado contrátil de uma célula muscular lisa constitui uma função da concentração intracelular de íons cálcio, que é determinada por várias condutâncias diferentes de Ca^{2+}. Essas condutâncias incluem extravasamento de íons cálcio na célula e correntes de cálcio para dentro e para fora do citoplasma através de canais especializados na membrana plasmática e no retículo endoplasmático liso.

Como a magnitude da resposta celular é, com freqüência, consideravelmente maior que a do estímulo que produziu a resposta, as células parecem ter a capacidade de amplificar os efeitos da ligação do receptor. As proteínas G fornecem um excelente exemplo de amplificação de sinais. A ligação do ligante a um receptor acoplado à proteína G serve para ativar uma única molécula de proteína G. A seguir, essa molécula de proteína G pode ligar-se a numerosas moléculas efetoras e ativá-las, como a adenilil ciclase, as quais podem, então, gerar um número ainda maior de moléculas de segundos mensageiros (neste exemplo, cAMP). Outro exemplo de amplificação de sinais é o "Ca^{2+} de deflagração", em que um pequeno influxo de Ca^{2+} através dos canais de Ca^{2+} regulados por voltagem na membrana plasmática "deflagra" a liberação de maiores quantidades de Ca^{2+} no citoplasma, a partir das reservas intracelulares.

REGULAÇÃO CELULAR DAS INTERAÇÕES FÁRMACO–RECEPTOR

A ativação ou inibição de um receptor induzidas por fármacos freqüentemente tem impacto duradouro sobre a responsividade subseqüente do receptor à ligação do fármaco. Os mecanismos que medeiam esses efeitos são importantes, uma vez que impedem a estimulação excessiva que poderia levar à lesão celular ou afetar adversamente o organismo como um todo. Muitos fármacos exibem uma redução dos efeitos com o decorrer do tempo; esse fenômeno é conhecido como **taquifilaxia**. Em termos farmacológicos, o receptor e a célula tornam-se **dessensibilizados** à ação do fármaco. Os mecanismos de dessensibilização podem ser divididos em dois tipos: a dessensibilização **homóloga**, em que ocorre diminuição dos efeitos de agonistas em apenas um tipo de receptor; e a dessensibilização **heteróloga**, em que se verifica uma diminuição coordenada dos efeitos de agonistas em dois ou mais tipos de receptores. Acredita-se que a dessensibilização heteróloga seja causada por uma alteração induzida pelo fármaco em um ponto comum de convergência nos mecanismos de ação dos receptores envolvidos, como uma molécula efetora compartilhada.

Muitos receptores exibem dessensibilização. Por exemplo, a resposta celular à estimulação repetida dos receptores β-adrenérgicos pela epinefrina diminui uniformemente com o decorrer do tempo (Fig. 1.10). A dessensibilização dos receptores β-adrenérgicos é mediada pela fosforilação induzida pela epinefrina da cauda citoplasmática do receptor. Essa fosforilação promove a ligação da β-arrestina ao receptor; por sua vez, a β-arrestina inibe a capacidade do receptor de estimular a proteína G G_s. Na presença de níveis mais baixos de G_s ativada, a adenilil ciclase produz menos cAMP. Dessa maneira, os ciclos repetidos de ligação ligante–receptor resultam em efeitos celulares cada vez menores. Outros mecanismos celulares exercem efeitos ainda mais profundos, impedindo por completo a estimulação do receptor pelo ligante. Este último fenômeno, denominado **inativação**, também pode resultar da fosforilação do receptor; neste caso, a fosforilação bloqueia por completo a atividade de sinalização do receptor ou resulta na remoção do receptor da superfície celular.

Outro mecanismo passível de afetar a resposta celular causada pela ligação fármaco–receptor é denominado **refratariedade**. Os receptores que assumem um estado refratário após ativação necessitam de um certo período de tempo para que possam ser novamente estimulados. Conforme já assinalado, os canais de sódio regulados por voltagem, que medeiam a descarga de potenciais de ação neuronais, estão sujeitos a períodos refratários. Após a abertura do canal induzida pela despolarização da membrana, o canal de sódio regulado por voltagem fecha-se espontaneamente e não pode ser reaberto durante um certo período de tempo

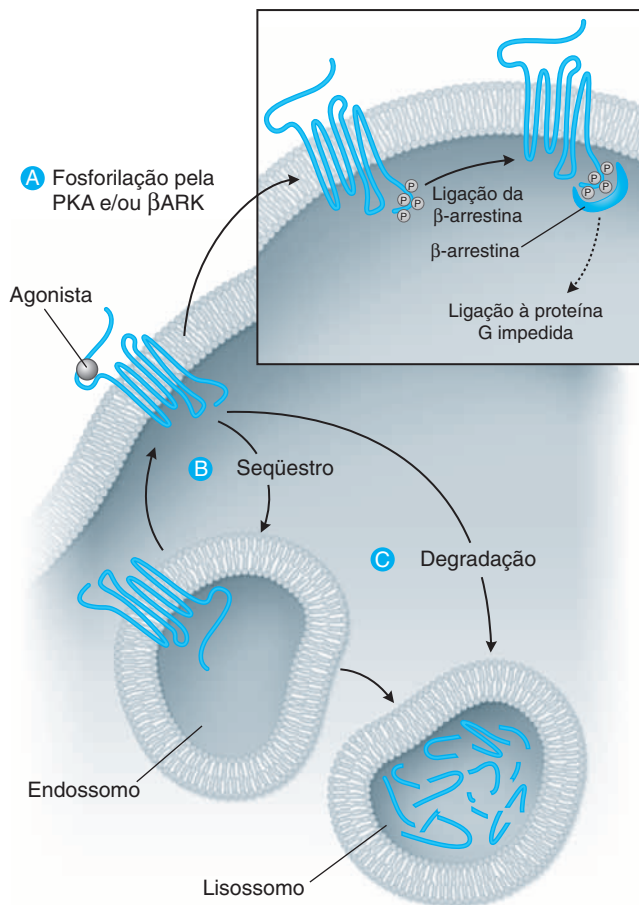



Fig. 1.10 Regulação dos receptores β-adrenérgicos. Os receptores β-adrenérgicos ligados a agonistas ativam proteínas G, que, a seguir, estimulam a atividade da adenilil ciclase. **A.** A estimulação repetida ou persistente do receptor pelo agonista resulta em fosforilação de aminoácidos na extremidade C-terminal do receptor pela proteinocinase A (PKA) e/ou pelo receptor β-adrenérgico com cinase (βARK). A seguir, a β-arrestina liga-se ao domínio fosforilado do receptor e bloqueia a ligação da G_s, com conseqüente diminuição da atividade da adenilil ciclase (efetor). **B.** A ligação da β-arrestina também leva ao seqüestro do receptor em compartimentos endossômicos, neutralizando efetivamente a atividade de sinalização do receptor β-adrenérgico. A seguir, o receptor pode ser reciclado e reintroduzido na membrana plasmática. **C.** A ocupação prolongada do receptor pelo agonista pode levar à infra-regulação do receptor e sua eventual degradação. As células também podem diminuir o número de receptores de superfície através da inibição da transcrição ou da tradução do gene que codifica o receptor (*não ilustrado*).

(denominado **período refratário**). Essa propriedade inerente do canal determina a taxa máxima com que os neurônios podem ser estimulados e transmitir a informação.

O efeito de ligação fármaco–receptor também pode ser influenciado por alterações induzidas pelo fármaco no número de receptores sobre uma célula ou no seu interior. Um exemplo de um mecanismo molecular pelo qual o número de receptores pode ser alterado é denominado **infra-regulação**. Nesse fenômeno, a estimulação prolongada do receptor pelo ligante induz a endocitose dos receptores pela célula e o seu seqüestro em vesículas endocíticas. Esse seqüestro impede o contato dos receptores com ligantes, resultando em dessensibilização celular. Quando cessa o estímulo que levou ao seqüestro dos receptores, estes podem ser reciclados para a superfície celular, tornando-se novamente funcionais (Fig. 1.10). As células também podem ter a capacidade de alterar o nível de síntese dos receptores e, assim, regular o número de receptores disponíveis para ligação de fármacos. O seqüestro de receptores e a alteração na sua síntese ocorrem numa maior escala de tempo do que a fosforilação e também exercem efeitos mais prolongados. O Quadro 1.6 fornece um resumo dos mecanismos pelos quais os efeitos das interações fármaco–receptor podem ser regulados.

FÁRMACOS QUE NÃO SE ENQUADRAM NO MODELO DE FÁRMACO–RECEPTOR

Embora muitos fármacos interajam com um dos tipos básicos de receptores anteriormente delineados, outros atuam por mecanismos não mediados por receptores. Seguem-se dois exemplos: os diuréticos osmóticos e os antiácidos.

Os diuréticos controlam o equilíbrio hídrico no corpo ao alterar os níveis relativos de absorção e secreção de água e íons nos rins. Muitos desses fármacos atuam sobre canais iônicos. Entretanto, uma classe de diuréticos altera o equilíbrio da água e dos íons não através de sua ligação a canais iônicos ou a receptores acoplados à proteína G, mas através de uma modificação direta da osmolaridade nos néfrons. O açúcar **manitol**, que é secretado na luz do néfron, aumenta a osmolaridade da urina a ponto de a água ser removida do sangue peritubular para a luz. Esse desvio de líquido serve para aumentar o volume de urina, ao mesmo tempo que diminui o volume sangüíneo.

Outra classe de fármacos que não se enquadra no modelo de fármaco–receptor é constituída pelos antiácidos, que são utilizados no tratamento da doença por refluxo gastroesofágico e

QUADRO 1.6 Mecanismos de Regulação dos Receptores

MECANISMO	DEFINIÇÃO
Taquifilaxia	A administração repetida da mesma dose de um fármaco resulta em redução do efeito deste fármaco com o decorrer do tempo
Dessensibilização	Diminuição da capacidade de um receptor de responder à estimulação por um fármaco ou ligante
Homóloga	Diminuição da resposta a um único tipo de receptor
Heteróloga	Diminuição da resposta a dois ou mais tipos de receptores
Inativação	Perda da capacidade de um receptor de responder à estimulação por um fármaco ou ligante
Refratariedade	Após estimulação de um receptor, é necessário um certo período de tempo para que a próxima interação fármaco–receptor possa produzir um efeito
Infra-regulação	A interação fármaco–receptor repetida ou persistente resulta na remoção do receptor dos locais onde poderiam ocorrer interações fármaco–receptor subseqüentes

da doença ulcerosa péptica. Ao contrário dos agentes antiúlcera que se ligam a receptores envolvidos na geração fisiológica de ácido gástrico, os antiácidos atuam de modo inespecífico ao absorver o ácido gástrico ou ao neutralizá-lo quimicamente. Entre esses agentes, destacam-se as bases, como $NaHCO_3$ e $Mg(OH)_2$.

Conclusão e Perspectivas Futuras

Apesar de os detalhes moleculares das interações fármaco–receptor exibirem amplas variações entre fármacos de diferentes classes e receptores de diferentes tipos, os seis principais mecanismos de ação descritos neste capítulo servem como paradigmas dos princípios de farmacodinâmica. A capacidade de classificar os fármacos com base em seus mecanismos de ação permite simplificar o estudo da farmacologia, visto que o mecanismo molecular de ação de um fármaco geralmente pode ser associado a seus níveis de ação celular, tecidual, orgânica e sistêmica. Por sua vez, torna-se mais fácil entender como determinado fármaco é capaz de mediar seus efeitos terapêuticos particulares e seus efeitos colaterais ou adversos em determinado paciente. Na atualidade, o desenvolvimento de fármacos tem, como meta principal, a identificação de fármacos que sejam altamente seletivos, planejando moléculas direcionadas para alvos específicos responsáveis pela doença. Com o progresso nos conhecimentos relativos ao desenvolvimento de fármacos e à base genética e fisiopatológica da doença, médicos e cientistas deverão aprender a combinar a especificidade *molecular* de um fármaco com a especificidade *genética* e *fisiopatológica* do alvo do fármaco para desenvolver terapias cada vez mais seletivas.

Leituras Sugeridas

Alexander SP, Mathie A, Peters JA. Guide to receptors and channels. 2nd ed. *Br J Pharmacol* 2006;147(Suppl 3):S1–S168. (*Resumo sucinto dos alvos moleculares de drogas, organizado por tipos de receptores*.)

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 6th ed. New York: WH Freeman and Company; 2006. (*Contém informações estruturais sobre receptores, especialmente proteínas G*.)

Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;353:172–187. (*Discute a desregulação das proteínas tirosinocinases no câncer e o direcionamento de drogas como imatinibe para essas moléculas*.)

Perez DM, Karnik SS. Multiple signaling states of G protein-coupled receptors. *Pharmacol Rev* 2005;57:147–161. (*Discute as muitas funções das proteínas G na sinalização celular.*)

Pratt WB, Taylor P, eds. *Principles of drug action: the basis of pharmacology*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990. (*Contém uma discussão detalhada das interações fármaco–receptor.*)

Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate—a new targeted therapy. *N Engl J Med* 2002;346:683–693. (*Resume a base fisiopatológica da leucemia mielóide crônica e revê a base mecanicista da especificidade do imatinibe*.)

2

Farmacodinâmica

Harris S. Rose e David E. Golan

Introdução
Caso
Ligação Fármaco–Receptor
Relações de Dose–Resposta
Relações de Dose–Resposta Graduadas
Relações de Dose–Resposta Quantais
Interações Fármaco–Receptor
Agonistas
Antagonistas
Antagonistas Competitivos dos Receptores
Antagonistas Não-Competitivos dos Receptores
Antagonistas Sem Receptores
Agonistas Parciais
Agonistas Inversos
Receptores de Reserva
Conceitos em Terapia
Índice Terapêutico e Janela Terapêutica
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Utiliza-se o termo *farmacodinâmica* para descrever os efeitos de um fármaco no corpo. Tipicamente, esses efeitos são descritos em termos quantitativos. No capítulo anterior, foram consideradas as interações moleculares pelas quais os agentes farmacológicos exercem seus efeitos. Este capítulo trata da integração dessas ações moleculares em um efeito exercido sobre o organismo como um todo. É importante descrever os efeitos de um fármaco em termos quantitativos para estabelecer as faixas de doses apropriadas para os pacientes, bem como para comparar a potência, a eficácia e a segurança de um fármaco com outro.

■ Caso

O Almirante X, de 66 anos de idade, é um comandante de submarino aposentado, com história de tabagismo de 70 maços de cigarros por ano (dois maços por dia durante 35 anos) e história familiar de coronariopatia. Embora normalmente ignore os conselhos de seus médicos, toma pravastatina prescrita para reduzir o nível de colesterol, bem como aspirina para diminuir o risco de oclusão da artéria coronária.

Um dia, enquanto estava trabalhando em sua carpintaria, o Almirante X começa a sentir um aperto no tórax. A sensação torna-se rapidamente dolorosa, e a dor começa a irradiar-se pelo braço esquerdo. Liga para o Serviço de Emergência, e uma ambulância o transporta até o pronto-socorro mais próximo. Uma vez concluída a avaliação, constata-se que o Almirante X está tendo um infarto do miocárdio anterior. Como o hospital não dispõe de laboratório para cateterismo cardíaco, e como o Almirante X não tem nenhuma contra-indicação específica para a terapia trombolítica (como hipertensão não-controlada, história de acidente vascular cerebral ou cirurgia recente), o médico inicia a terapia com o ativador do plasminogênio de tipo tecidual (tPA), um agente trombolítico, e com heparina, um anticoagulante. A administração de uma dose inadequada desses dois fármacos pode ter conseqüências terríveis (hemorragia e morte), em virtude de seus baixos índices terapêuticos; por esse motivo, o Almirante X é rigorosamente monitorado, e o efeito farmacológico da heparina é determinado periodicamente através do tempo de tromboplastina parcial (TTP). Os sintomas do Almirante X diminuem nas próximas horas, embora permaneça no hospital para monitorização. Recebe alta depois de 4 dias, e os medicamentos prescritos incluem pravastatina, aspirina, atenolol, lisinopril e clopidogrel para prevenção secundária de infarto do miocárdio.

QUESTÕES

- **1.** Como a interação molecular de um fármaco com o seu receptor determina a sua potência e eficácia?
- **2.** Quais as propriedades de certos fármacos, como a aspirina, que permitem a sua administração sem monitoração dos níveis plasmáticos do fármaco, enquanto outros fármacos, como a heparina, exigem esse tipo de controle?
- **3.** Por que o fato de um fármaco ter baixo índice terapêutico significa que o médico deve ter maior cuidado na sua administração?

LIGAÇÃO FÁRMACO–RECEPTOR

O estudo da farmacodinâmica baseia-se no conceito da ligação fármaco–receptor. Quando um fármaco ou um ligante endógeno (por exemplo, um hormônio ou um neurotransmissor) liga-se

a seu receptor, pode ocorrer uma resposta como conseqüência dessa interação de ligação. Quando já existir um número suficiente de receptores ligados (ou "ocupados") sobre uma célula ou no seu interior, o efeito cumulativo dessa "ocupação" dos receptores pode tornar-se aparente nessa célula. Em algum momento, todos os receptores podem estar ocupados, e pode-se observar então uma resposta máxima (uma exceção é representada pelos receptores de reserva; ver adiante). Quando a resposta é desencadeada em muitas células, o efeito pode ser observado em nível do órgão ou até mesmo no paciente. Entretanto, todo esse processo começa com a ligação do fármaco ou do ligante a um receptor (para o propósito dessa discussão, os termos "fármaco" e "ligante" serão utilizados como sinônimos neste capítulo). Por conseguinte, seria útil dispor de um modelo que pudesse descrever de modo acurado a ligação de um fármaco a um receptor para prever o efeito do fármaco nos níveis molecular, celular, tecidual (órgão) e do organismo como um todo (paciente). Essa sessão descreve este modelo.

Consideremos o caso mais simples, em que o receptor encontra-se livre (desocupado) ou reversivelmente ligado a um fármaco (ocupado). Podemos descrever este caso da seguinte maneira:

$$L + R \underset{k_{livre}}{\overset{k_{ligado}}{\rightleftarrows}} LR \qquad \text{Equação 2.1}$$

onde L é o ligante (fármaco), R é o receptor livre, e LR, o complexo fármaco ligado–receptor. Em equilíbrio, a fração de receptores em cada um desses estados depende da constante de dissociação, K_d, onde $K_d = k_{livre}/k_{ligado}$. K_d é uma propriedade intrínseca de qualquer par fármaco–receptor. Apesar de a K_d variar com a temperatura, a temperatura do corpo humano é relativamente constante, e, portanto, pode-se estabelecer que a K_d é uma constante para cada combinação de fármaco–receptor.

De acordo com a lei de ação da massa, a relação entre receptor livre e receptor ligado pode ser descrita da seguinte maneira:

$$K_d = \frac{[L][R]}{[LR]}, \text{ reorganizada para } [LR] = \frac{[L][R]}{K_d} \qquad \text{Equação 2.2}$$

onde $[L]$ é a concentração de ligante livre, $[R]$ é a concentração de receptor livre, e $[LR]$, a concentração de complexo ligante–receptor. Como K_d é uma constante, é possível deduzir algumas propriedades importantes relativas à interação fármaco–receptor a partir dessa equação. Em primeiro lugar, à medida que aumenta a concentração de ligante, a concentração de receptores ligados também aumenta. Em segundo lugar, e de uma forma não tão evidente, à medida que a concentração de receptores livres aumenta (como pode ocorrer, por exemplo, em caso de doença ou com exposição repetida a determinado fármaco), a concentração de receptores ligados também aumenta. Por conseguinte, *pode ocorrer um aumento no efeito de um fármaco em conseqüência de um aumento na concentração do ligante ou do receptor.*

Entretanto, a discussão que se segue ao longo deste capítulo irá assumir que a concentração do total de receptores é uma constante, de modo que $[LR] + [R] = [R_o]$. Isso permite ordenar a Equação 2.2 da seguinte maneira:

$$[R_o] = [R] + [LR] = [R] + \frac{[L][R]}{K_d}$$

$$= [R]\left(1 + \frac{[L]}{K_d}\right) \qquad \text{Equação 2.3}$$

Resolvendo $[R]$ e fazendo as devidas substituições na Equação 2.2 a partir da Equação 2.3, obtemos:

$$[LR] = \frac{[R_o]\,[L]}{[L] + K_d}, \text{ reorganizada para}$$

$$\frac{[LR]}{[R_o]} = \frac{[L]}{[L] + K_d} \qquad \text{Equação 2.4}$$

Observe que o lado direito dessa equação $[LR]/[R_o]$ representa a fração de todos os receptores disponíveis que estão ligados ao ligante.

A Fig. 2.1 mostra duas representações gráficas da Equação 2.4 para a ligação de dois fármacos hipotéticos ao mesmo receptor. Esses gráficos são conhecidos como **curvas de ligação fármaco–receptor**. A Fig. 2.1A mostra um gráfico linear, enquanto a Fig. 2.1B mostra o mesmo gráfico em uma escala

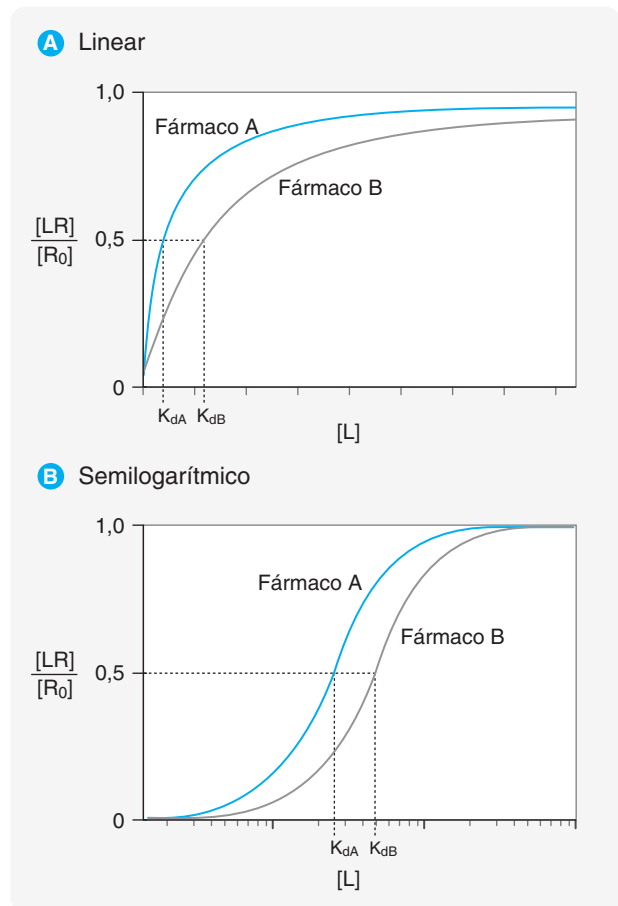



Fig. 2.1 Curvas de ligação ligante–receptor. A. Gráfico linear de ligação fármaco–receptor para dois fármacos com valores distintos de K_d. **B.** Gráfico semilogarítmico da mesma ligação fármaco–receptor. A K_d é a constante de dissociação em equilíbrio para determinada interação fármaco–receptor — um valor mais baixo de K_d indica uma interação fármaco–receptor *mais firme* (de maior afinidade). Em virtude dessa relação, o Fármaco A, que apresenta uma K_d mais baixa, irá se ligar a uma maior proporção de receptores totais do que o Fármaco B em qualquer concentração de fármaco. Observe que a K_d corresponde à concentração do ligante $[L]$ em que 50% dos receptores estão ligados (ocupados) pelo ligante. $[L]$ é a concentração de ligante (fármaco) livre (não-ligado), $[LR]$ é a concentração de complexos ligante–receptor, e R_o é a concentração total de receptores ocupados e desocupados. Por conseguinte,

$$\frac{[LR]}{[R_o]}$$

é a *ocupação fracionária* de receptores, ou a fração de receptores totais ocupados (ligados) pelo ligante.

semilogarítmica. Como as respostas aos fármacos ocorrem ao longo de uma ampla faixa de doses (concentrações), o gráfico semilog é freqüentemente utilizado para apresentar dados de ligação fármaco–receptor. As duas interações fármaco–receptor caracterizam-se por diferentes valores de K_d; neste caso, $K_{dA} < K_{dB}$.

Na Fig. 2.1, podemos observar que a ligação fármaco–receptor máxima ocorre quando $[LR]$ é igual a $[R_o]$, ou $[LR]/[R_o] = 1$. Constatamos também que, de acordo com a Equação 2.4, quando $[L] = K_d$, então $[LR]/[R_o] = K_d/2K_d = 1/2$. Por conseguinte, *a K_d pode ser definida como a concentração de ligante em que 50% dos receptores disponíveis estão ocupados.*

RELAÇÕES DE DOSE–RESPOSTA

A farmacodinâmica de um fármaco pode ser quantificada pela relação entre a dose (concentração) do fármaco e a resposta do organismo (do paciente) a este fármaco. Intuitivamente, o esperado é que a relação de dose–resposta esteja estreitamente relacionada com a relação de ligação fármaco–receptor, e verificamos que isso realmente ocorre para muitas combinações de fármaco–receptor. Por conseguinte, nesse estágio de nossa discussão, convém partir do princípio de que *a resposta a um fármaco é proporcional à concentração de receptores que estão ligados (ocupados) pelo fármaco*. Essa pressuposição pode ser quantificada através da seguinte relação:

$$\frac{\text{resposta}}{\text{resposta máx.}} = \frac{[DR]}{[R_o]} = \frac{[D]}{[D] + K_d} \qquad \text{Equação 2.5}$$

onde $[D]$ é a concentração do fármaco livre, $[DR]$ a concentração do complexo fármaco–receptor, $[R_o]$ a concentração total de receptores e K_d a constante de dissociação de equilíbrio para a interação fármaco–receptor. (Observe que o lado direito da Equação 2.5 equivale à Equação 2.4, sendo o $[L]$ substituído pelo $[D]$.) A generalização dessa pressuposição é examinada adiante.

Existem dois tipos principais de relações dose–resposta — graduada e quantal. A diferença entre os dois métodos é que as relações de dose–resposta graduadas descrevem o efeito de várias doses de um fármaco sobre o indivíduo, enquanto as relações quantais mostram o efeito de várias doses de um fármaco sobre uma população de indivíduos.

Fig. 2.2 Curvas de dose–resposta graduadas. As curvas de dose–resposta graduadas demonstram o efeito de um fármaco como função de sua concentração. **A.** Gráfico linear de curvas de dose–resposta graduadas para dois fármacos. **B.** Gráfico semilogarítmico das mesmas curvas de dose–resposta. Observe a estreita semelhança com a Fig. 2.1: a fração de receptores ocupados $[LR]/[R_o]$ foi substituída pelo efeito fracionário $E/E_{máx}$, onde E é uma resposta quantificável a determinado fármaco (por exemplo, elevação da pressão arterial). EC_{50} é a potência do fármaco ou a concentração em que o fármaco produz 50% de seu efeito máximo. Nesta figura, o Fármaco A é mais potente do que o Fármaco B, visto que produz metade do efeito máximo numa concentração mais baixa do que o Fármaco B. Os Fármacos A e B exibem a mesma eficácia (resposta máxima ao fármaco). Observe que a potência e a eficácia não estão intrinsecamente relacionadas — um fármaco pode ser extremamente potente, porém pode ter pouca eficácia, e vice-versa. $[L]$ é a concentração do fármaco, E é o efeito, $E_{máx.}$ é a sua eficácia, e EC_{50}, a potência.

RELAÇÕES DE DOSE–RESPOSTA GRADUADAS

A Fig. 2.2 mostra curvas graduadas de dose–resposta para dois fármacos hipotéticos que produzem a mesma resposta biológica. As curvas são apresentadas em escalas linear e semilog. As curvas assemelham-se, quanto à sua forma, àquelas da Fig. 2.1, em concordância com a pressuposição de que a resposta é proporcional à ocupação dos receptores.

Dois parâmetros importantes — potência e eficácia — podem ser deduzidos a partir da curva de dose–resposta graduada. A **potência** (**EC_{50}**) de um fármaco refere-se à *concentração em que o fármaco produz 50% de sua resposta máxima*. A **eficácia** (**$E_{máx.}$**) refere-se à *resposta máxima produzida pelo fármaco*. De acordo com a pressuposição anterior, a eficácia pode ser considerada como o estado em que a sinalização mediada pelo receptor torna-se máxima, de modo que qualquer quantidade adicional do fármaco não irá produzir nenhuma resposta adicional. Esse estado é habitualmente alcançado quando todos os receptores estão ocupados pelo fármaco. Entretanto, alguns fármacos são capazes de produzir uma resposta máxima quando menos de 100% de seus receptores estão ocupados; os receptores remanescentes podem ser denominados **receptores de reserva**. Esse conceito é discutido de modo mais detalhado adiante. Observe mais uma vez que a curva de dose–resposta graduada da Fig. 2.2 exibe uma estreita semelhança com a curva de ligação fármaco–receptor da Fig. 2.1, em que a K_d é substituída pela EC_{50} e R_o é substituído por $E_{máx.}$.

RELAÇÕES DE DOSE–RESPOSTA QUANTAIS

A relação de dose–resposta quantal representa graficamente a fração da população que responde a determinada dose de um fármaco como função da dose deste fármaco. As relações de dose–resposta quantais descrevem as concentrações de um fármaco que produzem determinado efeito numa população.

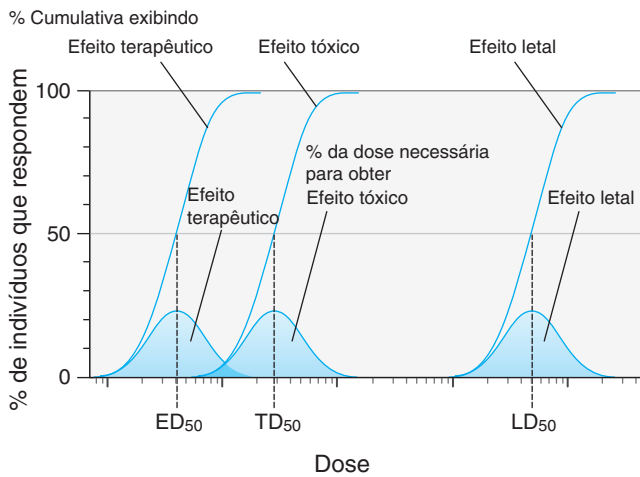



Fig. 2.3 Curvas de dose–resposta quantais. As curvas de dose–resposta quantais demonstram o efeito médio de um fármaco, como função de sua concentração, em determinada população de indivíduos. Tipicamente, os indivíduos são observados quanto à presença ou ausência de uma resposta (por exemplo, sono ou ausência de sono) e, a seguir, o resultado obtido é utilizado para representar graficamente a percentagem de indivíduos que respondem a cada dose do fármaco. As relações de dose–resposta quantais são úteis para prever os efeitos de um fármaco quando administrado a uma população de indivíduos, bem como para determinar as doses tóxicas e as doses letais dentro de uma população. Essas doses são denominadas ED_{50} (dose em que 50% dos indivíduos apresentam uma resposta terapêutica a um fármaco), TD_{50} (dose em que 50% dos indivíduos exibem uma resposta tóxica) e LD_{50} (dose em que 50% dos indivíduos morrem). Observe que a ED_{50} é a dose em que 50% dos indivíduos respondem a um fármaco, enquanto a EC_{50} (conforme descrito na figura anterior) é a dose em que um fármaco produz metade do efeito máximo em um indivíduo.

A Fig. 2.3 fornece um exemplo de curvas de dose–resposta quantais. Devido a diferenças nas respostas biológicas entre indivíduos, os efeitos de um fármaco são observados ao longo de uma faixa de doses. As respostas são definidas em termos de presentes ou ausentes (isto é, *quantais,* e não *graduadas*). Parâmetros finais, como "sono/sem sono" ou "estar vivo dentro de 12 meses/não estar vivo dentro de 12 meses" são exemplos de respostas quantais; em contrapartida, as relações de dose–resposta graduadas são geradas utilizando respostas de grandeza escalar, como mudança na pressão arterial ou na freqüência cardíaca. O objetivo é generalizar um resultado para uma população, mais do que examinar o efeito graduado de diferentes doses do fármaco sobre um indivíduo. Os tipos de respostas que podem ser examinados com a relação de dose–resposta quantal incluem a efetividade (efeito terapêutico), a toxicidade (efeito adverso) e a letalidade (efeito letal). As doses que produzem essas respostas em 50% de uma população são conhecidas como **dose efetiva mediana** (**ED_{50}**), **dose tóxica mediana** (**TD_{50}**) e **dose letal mediana** (**LD_{50}**), respectivamente.

INTERAÇÕES FÁRMACO–RECEPTOR

Muitos receptores de fármacos podem ser categorizados dentro de dois estados de conformação, que estão em equilíbrio reversível entre si. Esses dois estados são denominados **estado ativo** e **estado inativo**. Muitos fármacos atuam como ligantes desses receptores e afetam a probabilidade de o receptor encontrar-se preferencialmente em uma dessas duas conformações. As propriedades farmacológicas dos fármacos baseiam-se, com freqüência, em seus efeitos sobre o estado de seus receptores cognatos. Um fármaco que, através de sua ligação a seu receptor, favorece a conformação ativa deste receptor é denominado **agonista**; por outro lado, um fármaco que impede a ativação do receptor pelo agonista é designado como **antagonista**. Alguns fármacos não se enquadram exatamente dentro dessa definição simples de agonista e antagonista; esses fármacos incluem os **agonistas parciais** e os **agonistas inversos**. As seções que se seguem descrevem essas classificações farmacológicas de maneira mais detalhada.

AGONISTAS

Um agonista é uma molécula que se liga a um receptor e o estabiliza numa determinada conformação (habitualmente na conformação ativa). Quando ligado por um agonista, um receptor típico tem mais tendência a encontrar-se na sua conformação ativa do que na sua conformação inativa. Dependendo do receptor, os agonistas podem ser fármacos ou ligantes endógenos. A Equação 2.6 fornece um modelo conveniente para compreender a relação entre ligação do agonista e ativação do receptor:

$$\begin{array}{ccc} D + R & \rightleftarrows & D + R^* \\ \downarrow\uparrow & & \downarrow\uparrow \\ DR & \rightleftarrows & DR^* \end{array} \qquad \text{Equação 2.6}$$

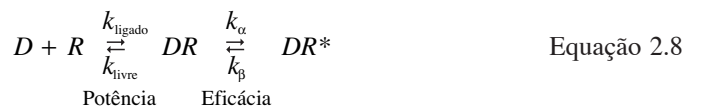
onde D e R são as concentrações do fármaco e do receptor não-ligados (livres), respectivamente, DR é a concentração do complexo agonista–receptor, e R^* indica a conformação ativa do receptor. Para a maioria dos pacientes e dos agonistas, R^* e DR são espécies instáveis que têm apenas uma existência breve, sendo quantitativamente insignificantes em comparação com R e DR^*. Por conseguinte, na maioria dos casos, a Equação 2.6 é simplificada para

$$D + R \rightleftarrows DR^* \qquad \text{Equação 2.7}$$

Observe que a Equação 2.7 é idêntica à Equação 2.1, que foi utilizada para análise da ligação fármaco–receptor. Isso sugere que, para a maioria dos receptores, a ligação do agonista é proporcional à ativação do receptor. Todavia, alguns receptores apresentam estabilidade limitada nas conformações R^* e/ou DR; nesses casos, é preciso reexaminar a Equação 2.6 (ver adiante).

A Equação 2.6 também pode ser utilizada para ilustrar quantitativamente os conceitos de potência e eficácia. Conforme assinalado anteriormente, a potência é a concentração de agonista necessária para produzir metade do efeito máximo, enquanto a eficácia é o efeito máximo do agonista. Admitindo que um receptor não esteja ativo, a não ser que esteja ligado a um fármaco (isto é, R^* é insignificante em comparação com DR^*), a Equação 2.8 fornece uma descrição quantitativa da potência e da eficácia:

$$D + R \underset{k_{\text{livre}}}{\overset{k_{\text{ligado}}}{\rightleftarrows}} DR \underset{k_{\beta}}{\overset{k_{\alpha}}{\rightleftarrows}} DR^* \qquad \text{Equação 2.8}$$

Potência — Eficácia

Nesta equação, k_α é a constante de velocidade de ativação do receptor, e k_β é a constante de velocidade de desativação do receptor. Essa equação demonstra a relação entre a potência ($K_d = k_{\text{livre}}/k_{\text{ligado}}$) e a ligação do agonista ($D + R \leftrightarrows DR$), bem como a relação entre a eficácia (k_α/k_β) e a mudança de conformação necessária para a ativação do receptor (DR $\leftrightarrows$ DR^*). Essas relações são intuitivas se considerarmos que os fármacos mais potentes são aqueles que possuem maior afinidade pelos seus

receptores (K_d mais baixa), enquanto os fármacos mais eficazes são aqueles que produzem ativação de uma maior proporção de receptores.

ANTAGONISTAS

Um antagonista é uma molécula que inibe a ação de um agonista, mas que não exerce nenhum efeito na ausência do agonista. A Fig. 2.4 fornece uma abordagem para a classificação dos vários tipos de antagonistas. Os antagonistas podem ser divididos em antagonistas de receptores e antagonistas sem receptores. O **antagonista de receptor** liga-se ao sítio ativo (sítio de ligação do agonista) ou a um sítio alostérico de um receptor. A ligação do antagonista ao sítio ativo impede a ligação do agonista ao receptor, enquanto a ligação do antagonista a um sítio alostérico altera a K_d para a ligação do agonista ou impede a mudança de conformação necessária para a ativação do receptor. Os antagonistas de receptores também podem ser divididos em **antagonistas reversíveis** e **irreversíveis**, isto é, antagonistas que se ligam a seus receptores de modo reversível e antagonistas que se ligam irreversivelmente. A Fig. 2.5 ilustra os efeitos gerais desses tipos de antagonistas sobre a ligação dos agonistas; as seções que se seguem apresentam uma descrição mais detalhada desse tópico.

O **antagonista sem receptores** não se liga ao receptor do agonista; entretanto, inibe a capacidade do agonista de iniciar uma resposta. Em nível molecular, essa inibição pode ocorrer através da inibição direta do agonista (por exemplo, utilizando anticorpos), através da inibição de uma molécula localizada distalmente na via de ativação, ou através da ativação de uma via que se opõe à ação do agonista. Os antagonistas sem receptores podem ser classificados em antagonistas químicos e antagonistas fisiológicos. Os **antagonistas químicos** inativam o agonista antes de ele ter a oportunidade de atuar (por exemplo, através de neutralização química); os **antagonistas fisiológicos** produzem um efeito fisiológico oposto àquele induzido pelo agonista.

A seção que se segue trata dos antagonistas competitivos dos receptores e dos antagonistas não-competitivos. Os antagonistas sem receptores também são examinados de modo sucinto.

Antagonistas Competitivos dos Receptores

*Um **antagonista competitivo** liga-se reversivelmente ao sítio de um receptor.* Ao contrário do agonista, que também se liga ao sítio ativo do receptor, o antagonista competitivo não estabiliza a conformação necessária para a ativação do receptor. Por conseguinte, o antagonista bloqueia a ligação do agonista a seu receptor, enquanto mantém o receptor em sua conformação inativa. A Equação 2.9 é uma modificação da Equação 2.7, que incorpora o efeito de um antagonista competitivo (A).

$$AR \rightleftarrows A + D + R \rightleftarrows DR^* \qquad \text{Equação 2.9}$$

Nesta equação, uma fração das moléculas livres do receptor (R) é incapaz de formar um complexo fármaco (agonista)–receptor (DR^*), visto que a ligação do receptor ao antagonista resulta na formação de um complexo antagonista–receptor (AR). Com efeito, a formação do complexo AR estabelece uma segunda reação de equilíbrio, que compete com o equilíbrio da ligação agonista–receptor. Observe que o complexo AR é incapaz de sofrer uma mudança de conformação para o estado ativo (R^*) do receptor.

A análise quantitativa leva à seguinte equação para a ligação de um agonista (D) ao receptor, na presença de um antagonista competitivo (A):

$$\frac{[DR]}{[R_o]} = \frac{[D]}{[D] + K_d\left(1 + \frac{[A]}{K_A}\right)} \qquad \text{Equação 2.10}$$

A Equação 2.10 assemelha-se à Equação 2.4, exceto que a K_d efetiva foi aumentada por um fator de $(1 + [A]/K_A)$, onde K_A é a constante de dissociação para a ligação do antagonista ao receptor (isto é, $K_A = [A][R]/[AR]$). Como o aumento da K_d equivale a uma diminuição de potência, *a presença de um antagonista competitivo (A) diminui a potência de um agonista*

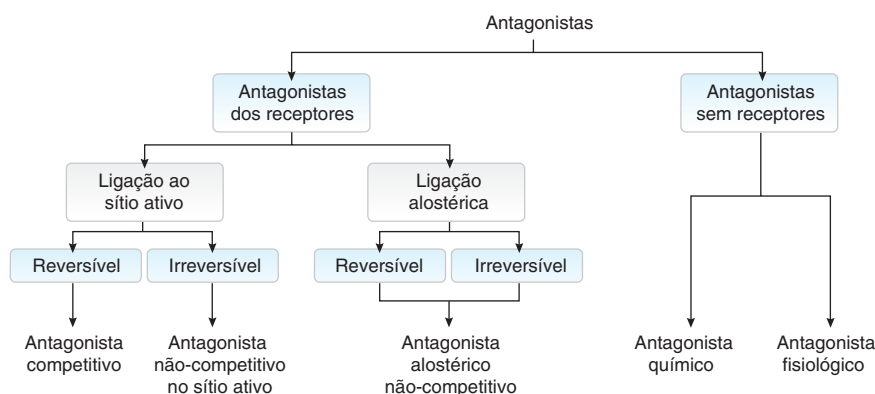



Fig. 2.4 Classificação dos antagonistas. Os antagonistas podem ser categorizados com base na sua ligação a um sítio do receptor para o agonista (antagonistas dos receptores) ou interrupção da sinalização do complexo agonista–receptor por outros meios (antagonistas sem receptores). Os antagonistas dos receptores podem ligar-se ao sítio do agonista (ativo) ou a um sítio alostérico no receptor; em ambos os casos, eles não afetam a atividade basal do receptor (isto é, a atividade do receptor na ausência do agonista). Os antagonistas dos receptores no sítio do agonista (ativo) impedem a ligação do agonista ao receptor. Quando o agonista compete com o ligante pela sua ligação ao sítio agonista, é denominado **antagonista competitivo**; a presença de altas concentrações do agonista pode superar o antagonismo competitivo. Os antagonistas não-competitivos no sítio do agonista ligam-se de modo covalente ou com afinidade muito alta ao sítio agonista, de modo que até mesmo concentrações elevadas do agonista são incapazes de ativar o receptor. Os antagonistas dos receptores em sítio alostérico ligam-se ao receptor em um local distinto do sítio agonista. Não competem diretamente com o agonista pela ligação ao receptor, porém alteram a K_d para a ligação do agonista ou inibem a resposta do receptor à ligação do agonista. Em geral, a presença de concentrações elevadas do agonista não é capaz de reverter o efeito de um antagonista alostérico. Os antagonistas sem receptores são divididos em duas categorias. Os antagonistas químicos seqüestram o agonista e, por conseguinte, impedem a interação do agonista com o receptor. Os antagonistas fisiológicos induzem uma resposta fisiológica oposta àquela do agonista, porém através de um mecanismo molecular que não envolve o receptor do agonista.

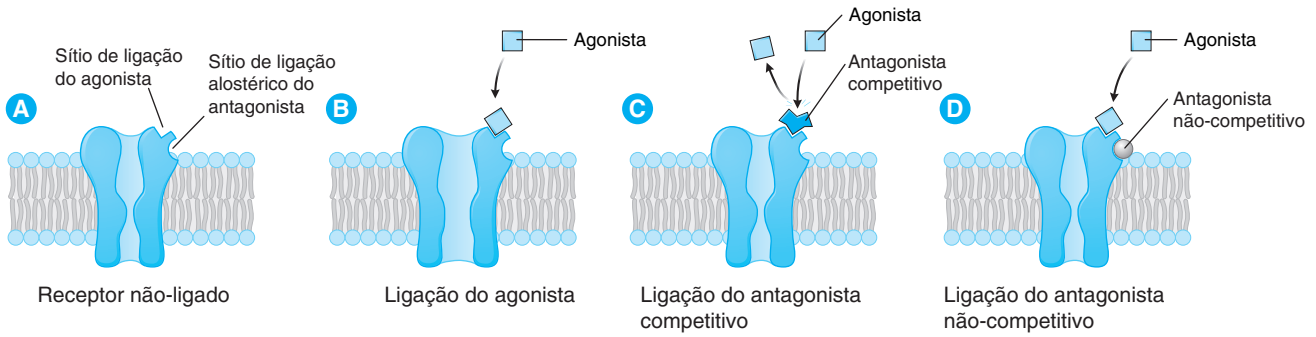



Fig. 2.5 Tipos de antagonistas dos receptores. Ilustração esquemática das diferenças entre antagonistas nos sítios agonista (ativo) e alostérico. **A.** O receptor inativo não-ligado. **B.** O receptor ativado pelo agonista. Observe a mudança de conformação induzida no receptor pela ligação do agonista, por exemplo, a abertura de um canal iônico transmembrana. **C.** Os antagonistas no sítio agonista ligam-se ao sítio agonista do receptor, porém não ativam o receptor; esses agentes bloqueiam a ligação do agonista ao receptor. **D.** Os antagonistas alostéricos ligam-se a um sítio alostérico (distinto do sítio agonista) e, por conseguinte, impedem a ativação do receptor, mesmo se o agonista estiver ligado ao receptor.

(D) por um fator de $(1 + [A]/K_A)$. Apesar de a potência de um agonista diminuir à medida que aumenta a concentração do antagonista competitivo, a eficácia do agonista não é afetada. Isso se deve ao fato de que a concentração do agonista [*D*] pode ser aumentada para contrapor-se ao antagonista ("superá-lo"), "eliminando" ou revertendo, assim, o efeito do antagonista. A Fig. 2.6A mostra o efeito de um antagonista competitivo sobre a relação dose de antagonista–resposta. Observe que o antagonista competitivo tem o efeito de desviar a curva de dose de agonista–resposta para a direita, causando uma redução de potência do agonista, porém mantendo a sua eficácia.

A **pravastatina**, o fármaco utilizado no caso descrito no início do capítulo para reduzir o nível de colesterol do Almirante, fornece um exemplo de um antagonista competitivo. A pravastatina é um membro da classe de inibidores da HMG CoA redutase (estatinas) de fármacos hipolipêmicos. A HMG CoA redutase é uma enzima que catalisa a redução da HMG CoA, que constitui a etapa que limita a velocidade na biossíntese do colesterol. A semelhança entre as estruturas químicas das estatinas e a HMG CoA permite a ligação da molécula de estatina ao sítio ativo da HMG CoA redutase, impedindo, assim, a ligação da HMG CoA. A inibição da HMG CoA redutase diminui a síntese endógena de colesterol e, portanto, diminui os níveis de colesterol do paciente. Essa inibição é reversível, visto que não há formação de ligações covalentes entre a estatina e a enzima. Para uma discussão mais detalhada da pravastatina e de outros inibidores da HMG CoA redutase, ver o Cap. 23.

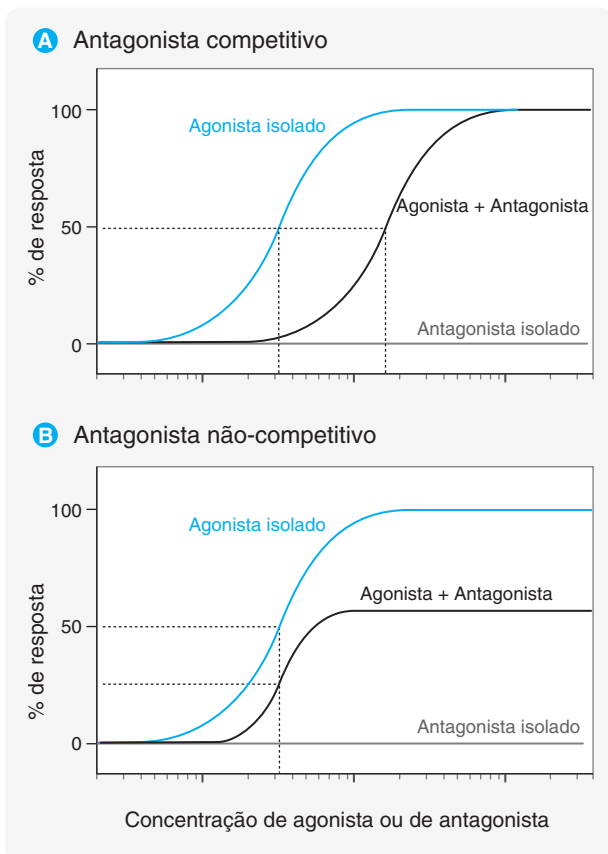



Fig. 2.6 Efeitos dos antagonistas sobre a relação de dose agonista–resposta. Os antagonistas competitivos e não-competitivos possuem diferentes efeitos sobre a potência (a concentração do agonista que produz metade da resposta máxima) e a eficácia (a resposta máxima a um agonista). **A.** Um antagonista competitivo diminui a potência de um agonista, sem afetar a sua eficácia. **B.** Um antagonista não-competitivo reduz a eficácia de um agonista. Conforme ilustrado aqui, a maioria das antagonistas não-competitivos alostéricos não afeta a potência do agonista.

Antagonistas Não-Competitivos dos Receptores

Os **antagonistas não-competitivos** podem ligar-se ao sítio ativo ou a um sítio alostérico de um receptor (Fig. 2.4). O antagonista não-competitivo que se liga ao sítio ativo de um receptor pode fazê-lo de modo covalente ou com afinidade muito alta; em ambos os casos, a ligação é efetivamente irreversível. Como um antagonista irreversivelmente ligado ao sítio ativo não pode ser "superado", mesmo com altas concentrações do agonista, esse antagonista exibe antagonismo não-competitivo.

Um antagonista alostérico não-competitivo atua ao impedir a ativação do receptor, mesmo quando o agonista está ligado ao sítio ativo. O antagonista alostérico exibe antagonismo não-competitivo, independentemente da reversibilidade de sua ligação, visto que esse tipo de antagonista não atua ao competir com o agonista pela sua ligação ao sítio ativo, mas ao impedir a ativação do receptor. Entretanto, a reversibilidade da ligação do antagonista é importante, visto que o efeito de um antagonista irreversível não diminui, mesmo quando o fármaco livre (não-ligado) é eliminado do organismo, enquanto o efeito de um antagonista reversível pode ser "eliminado" com o decorrer do tempo, à medida que se dissocia do receptor (ver Equação 2.9).

Um receptor ao qual está ligado um antagonista não-competitivo não pode mais responder à ligação de um agonista.

Por conseguinte, a resposta máxima (eficácia) do agonista é reduzida. Uma diferença característica entre antagonistas competitivos e não-competitivos reside no fato de que *os antagonistas competitivos reduzem a potência do agonista, enquanto os antagonistas não-competitivos diminuem a eficácia do agonista*. Essa diferença pode ser explicada com base no fato de que um antagonista competitivo compete continuamente pela sua ligação ao receptor, diminuindo efetivamente a afinidade do receptor pelo seu agonista, sem limitar o número de receptores disponíveis. Em contrapartida, um antagonista não-competitivo remove receptores funcionais do sistema, limitando, assim, o número de receptores disponíveis. As Figs. 2.6A e 2.6B comparam os efeitos de antagonistas competitivos e não-competitivos sobre a relação dose de agonista–resposta.

A **aspirina** é um exemplo de antagonista não-competitivo. Esse agente acetila irreversivelmente a ciclo-oxigenase, a enzima responsável pela produção de tromboxano A_2 nas plaquetas. Na ausência de geração de tromboxano A_2, ocorre inibição da agregação plaquetária. Como a inibição é irreversível, e as plaquetas são incapazes de sintetizar novas moléculas de ciclo-oxigenase, os efeitos de uma dose única de aspirina persistem por 7 a 10 dias (o tempo necessário para a produção de novas plaquetas pela medula óssea), embora o fármaco livre seja depurado muito mais rapidamente do organismo.

Antagonistas Sem Receptores

Os antagonistas sem receptores podem ser classificados em antagonistas químicos e antagonistas fisiológicos. Um **antagonista químico** inativa o agonista específico ao modificá-lo ou seqüestrá-lo, de modo que o agonista não é mais capaz de ligar-se ao receptor e de ativá-lo. A **protamina** é um exemplo de antagonista químico; essa proteína básica liga-se estequiometricamente à classe de anticoagulantes da heparina, inativando esses agentes (ver Cap. 22). Devido a esse antagonismo químico, a protamina pode ser utilizada para interromper rapidamente os efeitos da heparina.

Um **antagonista fisiológico** ativa ou bloqueia mais comumente um receptor que medeia uma resposta fisiologicamente oposta àquela do receptor do agonista. Assim, por exemplo, no tratamento do hipertireoidismo, os **antagonistas β-adrenérgicos** são utilizados como antagonistas fisiológicos para reverter o efeito de taquicardia do hormônio tireoidiano endógeno. Embora o hormônio tireoidiano não produza seu efeito de taquicardia através de estimulação β-adrenérgica, o bloqueio da estimulação β-adrenérgica pode, entretanto, aliviar a taquicardia causada pelo hipertireoidismo (ver Caps. 9 e 26).

AGONISTAS PARCIAIS

*Um **agonista parcial** é uma molécula que se liga a um receptor em seu sítio ativo, mas que só produz uma resposta parcial, mesmo quando todos os receptores estão ocupados (ligados) pelo agonista*. A Fig. 2.7 mostra uma série de curvas de dose–resposta para vários agonistas integrais e parciais. Cada agonista atua através de sua ligação ao mesmo sítio no receptor muscarínico de acetilcolina (ACh). Observe que o butil trimetilamônio (TMA) não é apenas mais potente do que os derivados de cadeia mais longa na estimulação da contração muscular, como também mais eficaz do que alguns dos derivados (por exemplo, as formas heptila e octila) na produção de uma maior resposta máxima. Por esse motivo, o butil TMA é um *agonista integral* no receptor muscarínico de ACh, enquanto o derivado octila é um *agonista parcial* nesse receptor.

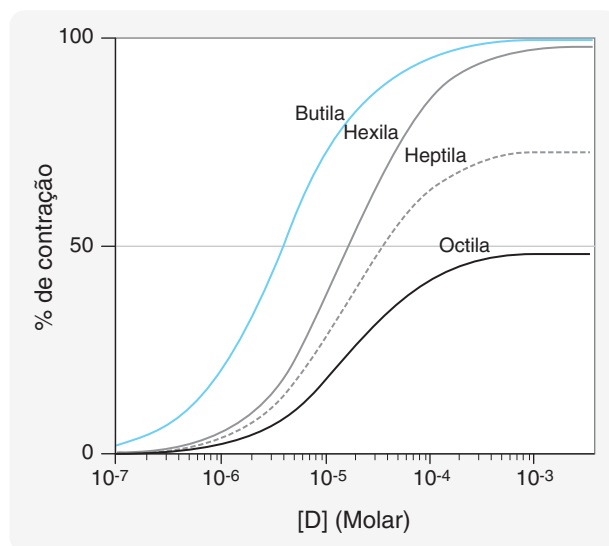



Fig. 2.7 Curvas de dose–resposta de agonistas integrais e parciais. Existem muitos casos em que fármacos que atuam no sítio agonista do mesmo receptor produzem diferentes efeitos máximos. Por exemplo, vários derivados alquila do trimetilamônio estimulam, todos eles, os receptores muscarínicos de acetilcolina (ACh), causando contração muscular no intestino, porém produzem respostas máximas diferentes, mesmo quando todos os receptores estão ocupados. Nessa figura, os derivados butil e hexil trimetilamônio são agonistas integrais — apesar de terem potências diferentes, ambos são capazes de produzir uma resposta máxima. Os agonistas que produzem apenas uma resposta parcial, como os derivados heptila e octila, são denominados **agonistas parciais**. Observe que as curvas de dose–resposta dos agonistas parciais formam um platô em valores abaixo daqueles dos agonistas integrais. A ACh atua como agonista integral nesse sistema (*não ilustrada*).

Como os agonistas parciais e os agonistas integrais ligam-se ao mesmo sítio no receptor, o agonista parcial pode reduzir a resposta produzida por um agonista integral. Dessa maneira, o agonista parcial pode atuar como antagonista competitivo. Por essa razão, os agonistas parciais são algumas vezes denominados "antagonistas parciais" ou até mesmo "agonistas-antagonistas mistos".

É interessante indagar como um agonista poderia produzir uma resposta abaixo da máxima se um receptor só pode existir no estado ativo ou inativo. Esta é uma área de pesquisa atual, para a qual foram aventadas diversas hipóteses. Podemos lembrar que a Equação 2.6 foi simplificada na Equação 2.7 com base na pressuposição de que a R e a DR^* são muito mais estáveis do que a R^* e a DR. Mas o que poderia ocorrer se um fármaco (vamos chamá-lo de agonista parcial) pudesse estabilizar a DR, bem como a DR^*? Nesse caso, a adição do agonista parcial resultaria na estabilização de alguns receptores na forma DR e de alguns receptores na forma DR^*. Com a ocupação integral dos receptores, alguns receptores estariam no estado ativo e outros no estado inativo, e a eficácia do fármaco estaria reduzida em comparação com a de um agonista integral (que estabiliza apenas DR^*). Nessa formulação, um antagonista puro liga-se preferencialmente ao estado inativo do receptor; um agonista integral liga-se de preferência ao estado ativo do receptor, e um agonista parcial liga-se com afinidade comparável aos estados tanto ativo quanto inativo do receptor.

Uma segunda hipótese formulada para a ação dos agonistas parciais é a de que um receptor pode exibir múltiplas conformações DR^*, cada uma com atividade intrínseca diferente. Dependendo das conformações particulares do receptor ligadas pelo agonista, pode-se observar uma fração do efeito máximo possí-

vel quando um agonista parcial liga-se a 100% dos receptores. Este pode ser o caso dos denominados **moduladores seletivos dos receptores de estrogênio** (**MSRE**), como o **raloxifeno** e o **tamoxifeno** (ver Cap. 28). O raloxifeno atua como agonista parcial nos receptores de estrogênio presentes no osso e como antagonista nos receptores de estrogênio na mama. A estrutura cristalina do raloxifeno ligado ao receptor de estrogênio, quando comparada com a do estrogênio ligado ao receptor de estrogênio, revela que a cadeia lateral do raloxifeno inibe o alinhamento de uma hélice α do receptor de estrogênio no sítio ativo (ver contracapa frente). Isso pode resultar em inibição de alguns efeitos distais do receptor de estrogênio, enquanto outros efeitos são mantidos. Em nível fisiológico, esse efeito seria observado como atividade agonista parcial no osso.

Outro exemplo de agonista parcial é o **pindolol**, um fármaco freqüentemente classificado como antagonista β-adrenérgico (ver Cap. 9). Todavia, na realidade, o pindolol exibe propriedades de agonista parcial, e esse fármaco pode ter valor clínico em virtude da resposta intermediária que ele produz. Embora a freqüência cardíaca e a pressão arterial em repouso não sejam tão reduzidas pelo pindolol quanto por outros antagonistas β-adrenérgicos puros, o pindolol inibe de modo efetivo os aumentos potencialmente perigosos da freqüência cardíaca e da pressão arterial que de outro modo poderiam ocorrer com estimulação simpática (por exemplo, exercício físico) em pacientes com doença cardiovascular.

AGONISTAS INVERSOS

A ação dos agonistas inversos pode ser compreendida se considerarmos novamente a Equação 2.6. Conforme assinalado anteriormente, em alguns casos, os receptores podem apresentar uma estabilidade inerente no estado R^*. Nessa circunstância, existe uma atividade intrínseca ("tônus") do sistema receptor, mesmo na ausência de um ligante endógeno ou de um agonista exógeno administrado. *Um* ***agonista inverso*** *atua de modo a abolir essa atividade intrínseca (constitutiva) do receptor livre (não-ocupado).* Os agonistas inversos podem atuar através de sua ligação ao receptor na forma *DR* (inativa) e de sua estabilização. Isso tem o efeito de desativar os receptores que se encontravam na forma R^* na ausência do fármaco. A importância fisiológica dos receptores que possuem estabilidade inerente no estado R^* está sendo atualmente investigada, e os receptores com mutações que os tornam constitutivamente ativos (por exemplo, BCR-Abl e EGFR tirosinocinases) estão se tornando alvos interessantes na abordagem da quimioterapia do câncer com agonistas inversos (ver Cap. 38).

Consideremos as semelhanças e as diferenças entre as ações dos agonistas inversos e dos antagonistas competitivos. Ambos os tipos de fármacos atuam no sentido de reduzir a atividade de um receptor. Na presença de agonista integral, tanto os antagonistas competitivos quanto os agonistas inversos têm, como ação, reduzir a potência do agonista. Entretanto, convém lembrar que um antagonista competitivo não exerce nenhum efeito na ausência do agonista, enquanto um agonista inverso desativa os receptores que estão constitutivamente ativos na ausência do agonista. Se utilizarmos as Equações 2.6 até 2.9 como modelos, esses conceitos podem ser resumidos da seguinte maneira: *os agonistas integrais estabilizam DR*, os agonistas parciais estabilizam tanto DR quanto DR* (ou formas alternadas de DR*), os agonistas inversos estabilizam DR, e os antagonistas competitivos "estabilizam" R (ou AR) ao impedir a ligação dos agonistas integrais, parciais e inversos ao receptor.*

RECEPTORES DE RESERVA

Convém lembrar que, com base na pressuposição inicial sobre a ligação fármaco–receptor, é necessária a ocupação de 100% dos receptores para que um agonista exerça seu efeito máximo. Agora, consideremos a possibilidade de que se possa obter uma resposta máxima com uma ocupação de menos de 100% dos receptores. A Fig. 2.8 mostra um exemplo de uma curva de ligação fármaco–receptor e de uma curva de dose–resposta que ilustram essa situação. Neste exemplo, obtém-se um efeito máximo numa dose de agonista mais baixa do que a necessária para saturação dos receptores, isto é, a EC_{50} é menor do que a K_d para esse sistema. Esse tipo de discrepância entre a curva de ligação fármaco–receptor e a curva de dose–resposta significa a presença de **receptores de reserva.** Acredita-se que pelo menos dois mecanismos moleculares sejam responsáveis pelo

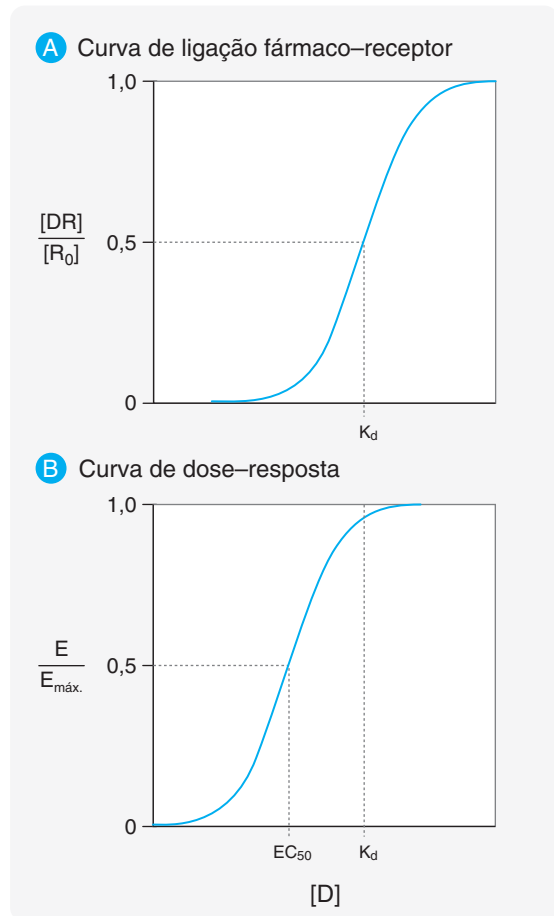



Fig. 2.8 Comparação entre uma curva de ligação fármaco–receptor e uma curva de dose–resposta na presença de receptores de reserva. Na ausência de receptores de reserva, existe freqüentemente uma estreita correlação entre a curva de ligação fármaco–receptor e a curva de dose–resposta — a ligação de uma quantidade adicional do fármaco ao receptor produz aumento da resposta, e a EC_{50} é aproximadamente igual à K_d. Entretanto, em situações com presença de receptores de reserva, verifica-se metade da resposta máxima quando menos da metade de todos os receptores está ocupada (o termo *reserva* implica que não há necessidade de ocupação de todos os receptores com o fármaco para produzir uma resposta integral). **A.** Curva de ligação fármaco–receptor. **B.** Curva de dose–resposta do mesmo fármaco, na presença de receptores de reserva. Observe que a resposta máxima ocorre numa concentração de agonista mais baixa do que a ligação máxima, e $EC_{50} < K_d$. Essas duas relações confirmam a presença de receptores de reserva. *D* é o fármaco, *R* é o receptor e $[DR]/[R_o]$ é a ocupação fracionária do receptor. *E* é a resposta (efeito), $E_{máx.}$ é a resposta máxima (eficácia) e $E/E_{máx.}$ é a resposta fracionária. EC_{50} é a potência, e K_d é a constante de dissociação em equilíbrio para a ligação fármaco–receptor.

fenômeno do receptor de reserva. Em primeiro lugar, é possível que o receptor permaneça ativado após a saída do agonista, permitindo a ativação de vários receptores por uma molécula de agonista. Em segundo lugar, as vias de sinalização celulares descritas no Cap. 1 poderiam propiciar uma amplificação significativa de um sinal relativamente pequeno, e a ativação de apenas alguns receptores poderia ser suficiente para produzir uma resposta máxima. Este último mecanismo aplica-se, por exemplo, no caso de muitos receptores acoplados à proteína G; a ativação de uma única molécula de $G\alpha_s$ pode estimular a adenilil ciclase a catalisar a formação de dúzias de moléculas de cAMP.

A presença de receptores de reserva altera o efeito de um antagonista não-competitivo sobre o sistema. Na presença de baixas concentrações do antagonista, o antagonista não-competitivo liga-se a receptores que não são necessários para produzir uma resposta máxima; por conseguinte, não há diminuição da eficácia do agonista. Entretanto, a potência do agonista é afetada, visto que a potência é proporcional à fração de receptores disponíveis que devem estar ocupados para produzir 50% da resposta. O antagonista não-competitivo reduz o número de receptores disponíveis, aumentando, assim, a fração de receptores que precisam estar ligados em qualquer concentração do agonista para produzir a mesma resposta. Na presença de altas concentrações do antagonista, o antagonista não-competitivo liga-se não apenas aos receptores de "reserva", mas também aos receptores necessários para produzir a resposta máxima, e ocorre uma redução tanto da eficácia quanto da potência do agonista. A Fig. 2.9 ilustra esse conceito.

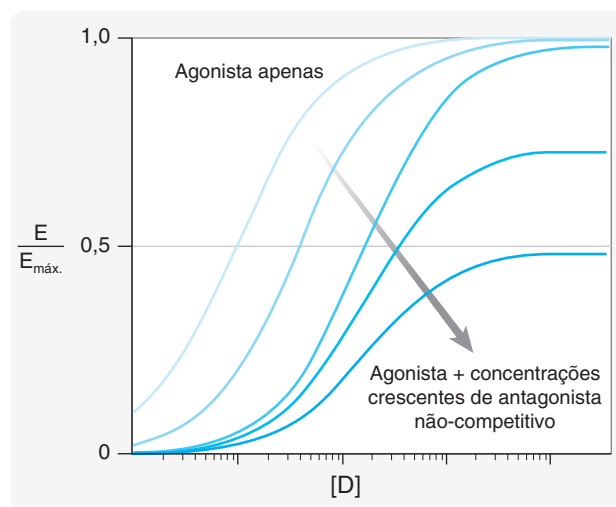



Fig. 2.9 Efeito de um antagonista não-competitivo sobre a curva de dose de agonista–resposta na presença de receptores de reserva. Em um sistema com ausência de receptores de reserva, um antagonista não-competitivo produz uma diminuição da eficácia em todas as concentrações do antagonista (ver Fig. 2.6B). Entretanto, em um sistema com receptores de reserva, a potência encontra-se diminuída, porém a eficácia não é afetada em baixas concentrações do antagonista, visto que um número suficiente de receptores desocupados está disponível para gerar uma resposta máxima. À medida que concentrações crescentes do antagonista ligam-se de modo não-competitivo a um número cada vez maior de receptores, o antagonista acaba ocupando todos os receptores de "reserva", e verifica-se também uma redução da eficácia.

CONCEITOS EM TERAPIA

ÍNDICE TERAPÊUTICO E JANELA TERAPÊUTICA

A **janela terapêutica** é a faixa de doses (concentrações) de um fármaco que produz uma resposta terapêutica, sem efeitos adversos inaceitáveis (toxicidade), numa população de pacientes. Para fármacos que possuem uma pequena janela terapêutica, é preciso efetuar uma estreita monitorização dos níveis plasmáticos do fármaco para manter uma dose efetiva, sem ultrapassar o nível passível de provocar toxicidade. O próximo capítulo irá discutir algumas das técnicas empregadas em terapia clínica para manter as concentrações plasmáticas dos fármacos dentro da janela terapêutica.

A janela terapêutica pode ser quantificada pelo **índice terapêutico** (**IT**) (algumas vezes denominado **relação terapêutica**), que costuma ser definida como:

$$\text{Índice terapêutico (IT)} = \frac{TD_{50}}{ED_{50}} \qquad \text{Equação 2.11}$$

onde TD_{50} é a dose do fármaco que produz uma resposta tóxica em 50% da população, e ED_{50} é a dose do fármaco terapeuticamente efetiva em 50% da população. O IT fornece um único número que quantifica a margem de segurança relativa de um fármaco numa população. Um alto valor de IT representa uma janela terapêutica grande (ou "larga") (por exemplo, uma diferença de mil vezes entre as doses terapêuticas e tóxicas), enquanto um IT pequeno indica uma janela terapêutica pequena (ou "estreita") (por exemplo, uma diferença de duas vezes entre as doses terapêuticas e tóxicas).

O potencial de toxicidade associado ao uso da heparina e do tPA no caso apresentado no início deste capítulo é indicado pelos baixos IT desses fármacos. Por exemplo, a dose de heparina capaz de provocar sangramento significativo em um paciente é, com freqüência, menos de duas vezes a dose necessária para obter um efeito terapêutico; por conseguinte, a heparina pode ser definida como um fármaco de índice terapêutico inferior a dois. Por esse motivo, nos pacientes tratados com heparina, é preciso determinar o TTP, um marcador da cascata da coagulação, a cada 8 a 12 horas. O elevado IT da aspirina indica sua relativa segurança. Observe que o efeito farmacológico da heparina foi monitorado periodicamente no caso descrito, enquanto a aspirina pôde ser administrada sem a necessidade de monitorar seus níveis plasmáticos.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

A farmacodinâmica é o estudo quantitativo dos efeitos dos fármacos sobre o organismo. Foram desenvolvidas várias ferramentas para comparar a eficácia e a potência dos fármacos, incluindo as relações de dose–resposta graduadas e quantais. A relação de dose–resposta graduada é utilizada para examinar os efeitos de várias doses de um fármaco sobre um indivíduo, enquanto a relação de dose–resposta quantal é utilizada para examinar os efeitos de várias doses de um fármaco sobre uma população. A janela terapêutica e o índice terapêutico são utilizados para comparar as concentrações de fármacos que produzem efeitos terapêuticos e efeitos tóxicos (adversos).

No estudo da farmacodinâmica, os fármacos podem ser divididos em duas classes gerais — agonistas e antagonistas. A maioria dos agonistas permite a manutenção da conformação de um receptor no estado ativo, enquanto os antagonistas impedem a ativação do receptor pelos agonistas. Os antagonistas são ainda classificados de acordo com a localização molecular de seu efeito (isto é, receptores ou não-receptores), o sítio onde se ligam ao receptor (isto é, sítio ativo ou sítio alostérico) e o modo

QUADRO 2.1 Resumo da Ação dos Agonistas e Antagonistas

CLASSES DE AGONISTAS

CLASSE DE AGONISTAS	AÇÃO
Agonista integral	Ativa o receptor com eficácia máxima
Agonista parcial	Ativa o receptor, mas não com eficácia máxima
Agonista inverso	Inativa o receptor constitutivamente ativo

CLASSES DE ANTAGONISTAS

CLASSE DE ANTAGONISTAS	EFEITOS SOBRE A POTÊNCIA DO AGONISTA	EFEITOS SOBRE A EFICÁCIA DO AGONISTA	AÇÃO
Antagonista competitivo	Sim	Não	Liga-se reversivelmente ao sítio ativo do receptor; compete com a ligação do agonista a esse sítio
Antagonista não-competitivo no sítio ativo	Não	Sim	Liga-se irreversivelmente ao sítio ativo do receptor; impede a ligação do agonista a esse sítio
Antagonista alostérico não-competitivo	Não	Sim	Liga-se de modo reversível ou irreversível a um sítio diferente do sítio ativo do receptor; altera a K_d para a ligação do agonista ou impede a mudança de conformação necessária para a ativação do receptor pelo agonista

de sua ligação ao receptor (isto é, reversível ou irreversível). O Quadro 2.1 fornece um resumo dos vários tipos de agonistas e antagonistas descritos neste capítulo.

As informações apresentadas neste capítulo serão reiteradamente utilizadas neste livro, bem como por cada profissional de saúde em sua prática clínica. O conhecimento prático da farmacodinâmica é essencial em todos os casos em que se efetua uma comparação entre fármacos com base na sua potência ou eficácia, ou nos casos em que é necessário estabelecer a dose apropriada de um fármaco para um paciente específico.

■ *Leituras Sugeridas*

Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 6th ed. New York: WH Freeman and Company; 2006. (*Discute a base estrutural das interações proteína-proteína*.)

Leff P. The two-state model of receptor activation. *Trends Pharmacol Sci* 1995;16:89–97. (*Fornece a base teórica para a Equação 2.6; discute o tratamento quantitativo das interações fármaco–receptor*.)

Pratt WB, Taylor P, eds. *Principles of drug action: the basis of pharmacology*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990. (*Contém uma discussão detalhada de farmacodinâmica*.)

3

Farmacocinética

John C. LaMattina e David E. Golan

Introdução
Caso
Barreiras Fisiológicas
Membranas Biológicas
Atravessando a Membrana
Difusão Através da Membrana
Sistema Nervoso Central
Absorção
Vias de Administração e seus Fundamentos
Enteral
Parenteral
Membrana Mucosa
Transdérmica
Fatores Locais que Afetam a Absorção
Distribuição
Volume de Distribuição
Ligação às Proteínas Plasmáticas
Modelando a Cinética e a Termodinâmica da Distribuição dos Fármacos
Metabolismo
Reações de Oxidação/Redução
Reações de Conjugação/Hidrólise
Excreção
Excreção Renal
Excreção Biliar
Aplicações Clínicas da Farmacocinética
Depuração
Cinética do Metabolismo e da Excreção
Meia-Vida
Fatores que Alteram a Meia-Vida
Dosagem Terapêutica e Freqüência
Dose de Ataque
Dose de Manutenção
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Até mesmo a mais promissora das terapias farmacológicas irá fracassar em estudos clínicos se o fármaco for incapaz de alcançar o seu órgão-alvo numa concentração suficiente para exercer um efeito terapêutico. Muitas das características que tornam o corpo humano resistente a danos causados por invasores estranhos e substâncias tóxicas também limitam a capacidade dos fármacos modernos de combater os processos patológicos no paciente. O reconhecimento dos numerosos fatores que afetam a capacidade de um fármaco de atuar em determinado paciente, bem como da natureza dinâmica desses fatores com o transcorrer do tempo, é de suma importância para a prática clínica da medicina.

Todos os fármacos devem satisfazer certas exigências mínimas para ter efetividade clínica. Um fármaco, para ser bem-sucedido, deve ser capaz de atravessar as barreiras fisiológicas que existem no corpo para limitar o acesso das substâncias estranhas. A **absorção** dos fármacos pode ocorrer através de vários mecanismos desenvolvidos para explorar ou romper essas barreiras. Uma vez absorvido, o fármaco utiliza sistemas de **distribuição** dentro do organismo, como os vasos sangüíneos e os vasos linfáticos, para alcançar o seu órgão-alvo numa concentração apropriada. A capacidade do fármaco de ter acesso a seu alvo também é limitada por diversos processos que ocorrem no paciente. Esses processos são amplamente divididos em duas categorias: o **metabolismo**, em que o organismo inativa o fármaco através de degradação enzimática (primariamente no fígado), e a **excreção**, em que o fármaco é eliminado do corpo (principalmente pelos rins e pelo fígado, bem como pelas fezes). Este capítulo fornece uma visão geral dos processos farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (freqüentemente abreviados como **ADME**; Fig. 3.1), com ênfase conceitual em princípios básicos que, quando aplicados a uma situação não-familiar, devem permitir ao estudante ou ao médico entender a farmacocinética da terapia farmacológica.

■ Caso

O Sr. W, de 66 anos de idade, é um consultor de tecnologia que viaja freqüentemente para fora do país como parte de seu trabalho na indústria de telecomunicações. O único problema clínico que apresenta consiste em fibrilação atrial crônica, e o Sr. W toma **varfarina** como única medicação. O Sr. W viaja para a Turquia para prestar uma consultoria. Na última noite de sua estada, comparece a um grande jantar onde são servidos ***shish kebabs*** e outros alimentos que não costuma comer com freqüência. No dia seguinte,

apresenta diarréia aquosa, fétida e profusa. O médico estabelece o diagnóstico de diarréia do viajante e prescreve **sulfametoxazol-trimetoprim** durante 7 dias.

O Sr. W já está totalmente restabelecido dentro de 2 dias após o início dos antibióticos e, 4 dias depois (enquanto ainda está tomando os antibióticos), ele recebe alguns clientes em outro jantar com mesa farta. O Sr. W e seus convidados ficam embriagados durante o jantar, e, ao sair do restaurante, o Sr. W tropeça e cai no meio-fio da calçada. No dia seguinte, o joelho direito do Sr. W está muito inchado, exigindo uma avaliação na sala de emergência. O exame físico e os estudos de imagem são compatíveis com hemartrose do joelho direito de tamanho moderado, e os exames laboratoriais revelam uma acentuada elevação da relação normalizada internacional (INR), que é uma medida padronizada do tempo de protrombina e, nesse contexto clínico, um marcador substituto para os níveis plasmáticos de varfarina. O médico de plantão alerta o Sr. W de que seu nível de varfarina encontra-se na faixa supraterapêutica (tóxica), e que esse efeito deve-se, provavelmente, a interações medicamentosas adversas envolvendo a varfarina, os antibióticos utilizados e o seu recente consumo excessivo de **álcool**.

QUESTÕES

- **1.** Como um paciente com níveis terapêuticos bem estabelecidos de um medicamento de uso crônico subitamente desenvolve manifestações clínicas de toxicidade farmacológica?
- **2.** Essa situação poderia ter sido evitada? Se a resposta for afirmativa, como?

Fig. 3.1 Absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) dos fármacos. Os princípios básicos de farmacocinética afetam a quantidade de fármaco livre que finalmente irá alcançar o sítio-alvo. Para produzir um efeito em seu alvo, o fármaco precisa ser absorvido e, a seguir, distribuído pelo seu alvo antes de ser metabolizado e excretado. Em qualquer momento, o fármaco livre na circulação sistêmica encontra-se em equilíbrio com os reservatórios teciduais, as proteínas plasmáticas e o sítio-alvo (que habitualmente consiste em receptores); apenas a fração do fármaco que consegue ligar-se a receptores específicos terá um efeito farmacológico. Observe que o metabolismo de um fármaco pode resultar em metabólitos tanto ativos quanto inativos; os metabólitos ativos também podem exercer um efeito farmacológico sobre os receptores-alvo ou, algumas vezes, em outros receptores.

BARREIRAS FISIOLÓGICAS

Um fármaco precisa vencer certas barreiras físicas, químicas e biológicas para alcançar seus locais de ação moleculares e celulares. O revestimento epitelial do trato gastrintestinal e outras membranas mucosas representam um tipo de barreira; são também encontradas outras barreiras após a penetração do fármaco no sangue e nos vasos linfáticos. A maioria dos fármacos que circulam no sangue deve distribuir-se para tecidos locais, um processo que pode ser impedido por determinadas estruturas, como a barreira hematoencefálica. Tipicamente, os fármacos abandonam o compartimento intravascular nas vênulas pós-capilares, onde existem lacunas maiores entre as células endoteliais através das quais o fármaco pode passar. A distribuição de um fármaco ocorre principalmente por difusão passiva, cuja velocidade é afetada por condições iônicas e celulares locais. A presente seção descreve as principais barreiras físicas, químicas e biológicas do corpo, bem como as propriedades dos fármacos que favorecem ou desfavorecem a sua capacidade de superar essas barreiras.

MEMBRANAS BIOLÓGICAS

Todas as células humanas são delimitadas por uma membrana com dupla camada lipídica. A membrana contém um cerne de lipídios hidrofóbico e possui uma superfície hidrofílica em contato com os ambientes extracelular e intracelular aquosos. Os principais componentes lipídicos das membranas biológicas consistem em moléculas anfifílicas, incluindo fosfolipídios, colesterol e outras espécies de menor importância. Os grupos hidrofílicos contendo fosfato da cabeça dos fosfolipídios e os grupos hidroxila polares do colesterol são expostos às superfícies externa e interna da membrana, enquanto as caudas hidrofóbicas dos lipídios estão voltadas para o interior da membrana. Além dos componentes lipídicos, as membranas biológicas contêm numerosas proteínas diferentes. Algumas dessas proteínas estão apenas expostas na superfície extracelular ou intracelular da membrana; outras (denominadas **proteínas transmembrana**) penetram através da dupla camada lipídica e ficam expostas a ambas as superfícies da membrana. Essa disposição possui implicações importantes para a terapia farmacológica. Para que um fármaco possa afetar alvos intracelulares ou atravessar uma célula, deve ser capaz de atravessar pelo menos uma e, em geral, várias membranas biológicas.

Atravessando a Membrana

O cerne hidrofóbico de uma membrana biológica representa uma importante barreira para o transporte dos fármacos. As pequenas moléculas não-polares, como os hormônios esteróides, são capazes de difundir-se facilmente através das membranas. Entretanto, muitos fármacos terapêuticos são grandes e polares o suficiente para tornar esse mecanismo de transporte através da membrana ineficaz. Algumas proteínas transmembrana pertencentes à superfamília do **carreador ligado a solutos** (**SLC,** *solute linked carrier*) **humano** — que inclui 43 famílias de proteínas, como as famílias do **transportador de ânions orgânicos** (**OAT**, *organic anion transporter*) e o **transportador de cátions orgânicos** (**OCT**, *organic cation transporter*) — permitem a passagem de fármacos e moléculas polares através da membrana. Alguns membros dessa superfamília consistem em proteínas carreadoras transmembrana especializadas, que são específicas para o fármaco e moléculas endógenas relacionadas; após ligação do fármaco à superfície extracelular da proteína, esta proteína sofre uma alteração de sua conformação, que pode não depender de energia (denominada **difusão facilitada**) ou que pode exigir a entrada de energia (denominada **transporte ativo**). Essa mudança de conformação permite que o fármaco ligado tenha acesso ao interior da célula, onde a

molécula do fármaco é liberada da proteína. Alternativamente, alguns fármacos ligam-se a receptores de superfície celular específicos e deflagram um processo denominado **endocitose**, em que a membrana celular envolve a molécula para formar uma cavidade fechada ou vesícula, a partir da qual o fármaco é subseqüentemente liberado no interior da célula.

Difusão Através da Membrana

Na ausência de outros fatores, um fármaco irá penetrar numa célula até que as concentrações intracelular e extracelular deste fármaco sejam iguais. A velocidade de difusão depende do gradiente de concentração do fármaco através da membrana e da espessura, área e permeabilidade da membrana. De acordo com a lei de difusão de Fick, o fluxo efetivo de um fármaco através da membrana é o seguinte:

$$\text{Fluxo} = \frac{(C2 - C1) \times (\text{Área} \times \text{Permeabilidade})}{\text{Espessura}_{\text{membrana}}} \quad \text{Equação 3.1}$$

onde $C1$ e $C2$ são as concentrações intracelular e extracelular do fármaco, respectivamente. Essa definição aplica-se a uma situação ideal, em que não há fatores complicantes, como gradientes iônicos, de pH e de cargas através da membrana. Todavia, *in vivo*, esses fatores adicionais afetam a tendência de um fármaco a penetrar nas células. Por exemplo, uma maior concentração do fármaco fora da célula normalmente tende a favorecer a entrada efetiva deste fármaco na célula; entretanto, se tanto o interior da célula quanto o fármaco tiverem cargas negativas, é possível que a sua entrada efetiva na célula seja impedida. Um fármaco de carga positiva exibe a tendência elétrica oposta, de modo que a sua entrada na célula é favorecida.

A difusão efetiva de fármacos ácidos e básicos através das membranas com dupla camada lipídica também pode ser afetada por um fenômeno associado à carga, conhecido como **seqüestro pelo pH**. O grau de seqüestro de um fármaco em um dos lados da membrana é determinado pela constante de dissociação de ácido (pK_a) do fármaco e pelo gradiente de pH através da membrana. Para os fármacos fracamente ácidos, como o fenobarbital e a aspirina, a forma protonada do fármaco que predomina no ambiente altamente ácido do estômago é eletricamente neutra. Essa forma do fármaco sem carga tem mais tendência a atravessar as duplas camadas lipídicas da mucosa gástrica, acelerando a absorção do fármaco (Fig. 3.2). A seguir, o fármaco fracamente ácido é desprotonado para sua forma com carga elétrica no ambiente mais básico do plasma, e esta forma tem menos probabilidade de sofrer difusão retrógrada através da mucosa gástrica. Em seu conjunto, esses equilíbrios seqüestram efetivamente o fármaco no interior do plasma.

Fig. 3.2 Seqüestro pelo pH através de duplas camadas lipídicas. No exemplo ilustrado, considere um fármaco hipotético com $pK_a = 4$. Embora este fármaco seja um ácido fraco, ele está em grande parte protonado no ambiente altamente ácido do estômago. Se o pH do estômago for de aproximadamente 1, para cada 1.001 moléculas de fármaco, 1.000 moléculas estarão protonadas (e neutras) e apenas 1 estará desprotonada (e com carga negativa). A forma ou protonada ou neutra do fármaco é capaz de difundir-se através da barreira mucosa gástrica para o sangue. Como o plasma sangüíneo possui um pH de cerca de 7 (na realidade, de 7,4), e o fármaco possui uma pKa de 4, a maior parte do fármaco encontra-se, agora, na forma desprotonada (com carga negativa): para cada 1.001 moléculas do fármaco, apenas uma molécula está protonada (e neutra), enquanto 1.000 moléculas estão desprotonadas (e com carga negativa). A forma do fármaco com carga negativa perdeu a capacidade de difundir-se através das duplas camadas lipídicas da mucosa gástrica, e o fármaco está efetivamente seqüestrado no plasma.

Em termos quantitativos, a pK_a de um fármaco representa o valor de pH em que metade do fármaco encontra-se em sua forma iônica. A Equação de Henderson-Hasselbalch descreve a relação entre a pK_a de um fármaco A ácido ou básico e o pH do meio biológico contendo este fármaco:

$$pK_a = \text{pH} + \log \frac{[HA]}{[A^-]} \quad \text{Equação 3.2}$$

onde HA é a forma protonada do fármaco A. Por exemplo, consideremos o caso hipotético de um fármaco fracamente ácido com pK_a de 4. No estômago, cujo pH é de cerca de 1, a Equação 3.2 transforma-se em:

$$pK_{a_{\text{fármaco}}} = \text{pH}_{\text{estômago}} + \log \frac{[HA]}{[A^-]},$$

que é simplificada para:

$$3 = \log \frac{[HA]}{[A^-]},$$

e, finalmente:

$$1.000 = \frac{[HA]}{[A^-]}.$$

Por conseguinte, no estômago, a forma protonada do fármaco encontra-se numa concentração 1.000 vezes maior do que a forma desprotonada, e 99,9% do fármaco estão na forma neutra. Um cálculo semelhante para o plasma, cujo pH é de cerca de 7 (o pH do plasma é, na realidade, de 7,4), demonstra que a situação é invertida, com 99,9% do fármaco na forma desprotonada (ver Fig. 3.2).

SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O sistema nervoso central (SNC) representa um desafio especial para a terapia farmacológica. Ao contrário da maioria das outras regiões anatômicas, o SNC está particularmente bem isolado de substâncias estranhas. A **barreira hematoencefálica** utiliza junções firmes especializadas para impedir a difusão passiva da maioria dos fármacos da circulação sistêmica para a circulação cerebral. Por conseguinte, os fármacos destinados a atuar no SNC devem ser pequenos o suficiente e hidrofóbicos para atravessar facilmente as membranas biológicas, ou devem utilizar as proteínas de transporte existentes na barreira hematoencefálica para penetrar nas estruturas centrais. Os fármacos hidrofílicos que não conseguem ligar-se a proteínas de transporte facilitado ou ativo na barreira hematoencefálica são incapazes de penetrar no SNC. É possível transpor a barreira hematoencefálica utilizando uma infusão intratecal do fármaco, em que este é diretamente liberado no líquido cefalorraquidiano

(LCR). Embora essa abordagem possa ser utilizada no tratamento da meningite infecciosa ou carcinomatosa, a via intratecal não é prática para fármacos que precisam ser regularmente administrados ao paciente.

ABSORÇÃO

O corpo humano desenvolveu obstáculos excepcionais aos microrganismos que procuram invadi-lo. O tegumento, com sua camada externa queratinizada e as defensinas encontradas em seu epitélio, representa uma superfície inóspita para invasão. As membranas mucosas, apesar de terem um ponto de penetração mais fácil, também apresentam numerosos mecanismos de defesa inespecíficos, incluindo a depuração mucociliar na traquéia, a secreção de lisozima dos ductos lacrimais, o ácido no estômago e a base no duodeno. Esses mecanismos inespecíficos também precisam ser superados pelos fármacos, ou a quantidade do fármaco disponível para determinado órgão-alvo, designada como **biodisponibilidade** do fármaco (também conhecida como fração absorvida), nunca será alta o suficiente para que o fármaco seja eficaz. A via de administração do fármaco, a sua forma química e certos fatores específicos do paciente — como transportadores e enzimas gastrintestinais e hepáticos — combinam-se para determinar a biodisponibilidade de um fármaco.

Em termos quantitativos, a biodisponibilidade é definida da seguinte maneira:

$$\text{Biodisponibilidade} = \frac{\text{Quantidade de fármaco que alcança a circulação sistêmica}}{\text{Quantidade de fármaco administrado}} \qquad \text{Equação 3.3}$$

Essa definição de biodisponibilidade baseia-se no fato importante de que *a maioria dos fármacos alcança seus locais de ação moleculares e celulares diretamente a partir da circulação sistêmica*. Os fármacos de administração intravenosa são injetados diretamente na circulação sistêmica; para esses fármacos, a quantidade administrada equivale à quantidade que alcança a circulação sistêmica, e a sua biodisponibilidade é, por definição, igual a 1,0. Em contrapartida, a absorção gastrintestinal incompleta e o metabolismo hepático de "primeira passagem" (ver adiante) tipicamente fazem com que a biodisponibilidade de um fármaco de administração oral seja menor que 1,0 (Fig. 3.3).

Fig. 3.3 Biodisponibilidade após administração de dose única de um fármaco. Um fármaco administrado por via intravenosa torna-se imediatamente disponível na circulação. A seguir, o fármaco é distribuído para outros compartimentos corporais (ver Fig. 3.7) e eliminado através de cinética de primeira ordem (ver Fig. 3.6). Em contrapartida, as outras vias de administração (por exemplo, oral, subcutânea e intramuscular) resultam na entrada mais lenta do fármaco no sangue. Além disso, as outras vias de administração devem considerar a biodisponibilidade — por exemplo, muitos fármacos administrados por via oral não são totalmente absorvidos ou sofrem metabolismo de primeira passagem no fígado. Se um fármaco tiver uma biodisponibilidade de 100%, a quantidade total do fármaco que irá alcançar a circulação sistêmica será a mesma para todas as vias de administração; entretanto, as vias não-intravenosas irão necessitar de um maior período de tempo para alcançar uma concentração máxima do fármaco no plasma. Se a biodisponibilidade de uma forma posológica por via oral, subcutânea ou intramuscular for inferior a 100%, será necessário aumentar a dose do fármaco para que a quantidade total que irá alcançar a circulação sistêmica seja igual àquela de uma dose intravenosa. Observe que a quantidade total de fármaco que alcança a circulação sistêmica pode ser quantificada, ao integrar o gráfico da **área sob a curva** (**ASC**) da concentração plasmática do fármaco *versus* tempo.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E SEUS FUNDAMENTOS

Cada fármaco novo é planejado e testado em uma forma posológica que é administrada por via específica. As vias de administração são escolhidas para que o fármaco seja capaz de atravessar as barreiras apresentadas pelo corpo, tirando freqüentemente proveito das moléculas de transporte e de outros mecanismos que permitem a entrada do fármaco nos tecidos corporais. Esta seção discute as vantagens e desvantagens da administração de fármacos pelas vias enteral (oral), parenteral, através das mucosas e transdérmica (Quadro 3.1).

Enteral

A administração enteral de um fármaco ou administração por via oral constitui a mais simples das vias de administração de fármacos. A via de administração enteral explora os pontos fracos existentes nas barreiras de defesa humanas, porém expõe o fármaco a ambientes ácido (estômago) e básico (duodeno) rigorosos, passíveis de limitar a sua absorção. Essa via oferece muitas vantagens ao paciente: é fácil e conveniente auto-administrar fármacos por via oral, e essas formas posológicas têm menos tendência do que outros métodos a introduzir infecções sistêmicas como complicação do tratamento.

Um fármaco administrado por via oral deve permanecer estável durante a sua absorção pelo epitélio do trato gastrintestinal. As junções das células epiteliais gastrintestinais dificultam o transporte paracelular através do epitélio intacto. Na verdade, as substâncias ingeridas (como os fármacos) devem habitualmente atravessar a membrana celular tanto na superfície apical quanto na superfície basal para alcançar o sangue circulante. A eficiência desse processo é determinada pelo tamanho e pela hidrofobicidade do fármaco e, algumas vezes, pela presença de carreadores por intermédio dos quais o fármaco pode entrar na célula e/ou sair dela. *Em geral, os fármacos hidrofóbicos e neutros atravessam as membranas celulares de modo mais eficiente do que os fármacos hidrofílicos ou com carga elétrica, a não ser que a membrana contenha uma molécula carreadora que facilite a passagem das substâncias hidrofílicas*.

Após atravessar o epitélio gastrintestinal, os fármacos são transportados pelo sistema porta até o fígado antes de passar para a circulação sistêmica. Embora a circulação porta tenha

QUADRO 3.1 Vias de Administração de Fármacos

VIA	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Enteral (por exemplo, aspirina)	Simples, de baixo custo, conveniente, indolor e sem nenhuma infecção	O fármaco exposto ao ambiente GI rigoroso e ao metabolismo de primeira passagem requer absorção GI, liberação lenta no local de ação farmacológica
Parenteral (por exemplo, morfina)	Rápida liberação no local de ação farmacológica, alta biodisponibilidade e não sujeito a metabolismo de primeira passagem ou a um ambiente GI rigoroso	Irreversível, infecção, dor, medo, é necessário um pessoal médico experiente
Membrana mucosa (por exemplo, beclometasona)	Rápida liberação no local de ação farmacológica, não sujeita ao metabolismo de primeira passagem ou a ambientes inóspitos do trato GI, freqüentemente indolor, simples e conveniente, baixa taxa de infecção e possibilidade de liberação direta nos tecidos afetados (por exemplo, pulmão)	Existem poucos fármacos disponíveis para administração por essa via
Transdérmica (por exemplo, nicotina)	Simples, conveniente, indolor, excelente para administração contínua ou prolongada, não sujeita ao metabolismo de primeira passagem ou a ambientes inóspitos do trato GI	Exige um fármaco altamente lipofílico, liberação lenta no local de ação farmacológica; pode ser irritante

GI, gastrintestinal.

como função proteger o corpo dos efeitos sistêmicos de toxinas ingeridas, entregando essas substâncias ao fígado para destoxificação, esse sistema pode complicar a liberação de fármacos. Todos os fármacos administrados por via oral estão sujeitos ao **metabolismo de primeira passagem** no fígado. Nesse processo, as enzimas hepáticas podem inativar uma fração do fármaco ingerido. Qualquer fármaco que sofra metabolismo de primeira passagem significativo precisa ser administrado em quantidade suficiente para assegurar a presença de uma concentração efetiva do fármaco ativo na circulação sistêmica, a partir da qual pode alcançar o órgão-alvo. As vias não-enterais de administração de fármacos não estão sujeitas ao metabolismo hepático de primeira passagem.

Parenteral

A administração parenteral de fármacos, que consiste na introdução direta de um fármaco através das barreiras de defesa do corpo na circulação sistêmica ou em algum outro espaço tecidual, supera imediatamente as barreiras capazes de limitar a eficiência dos fármacos administrados por via oral. Os fármacos podem ser administrados por via parenteral no tecido vascularizado ou injetados diretamente no sangue ou no líquido cefalorraquidiano (Quadro 3.2). A administração tecidual resulta numa velocidade de início de ação do fármaco que difere entre os vários tecidos do corpo, dependendo da taxa de fluxo sangüíneo para o tecido. A administração subcutânea (SC) de um fármaco no tecido adiposo pouco vascularizado resulta em início de ação mais lento do que a sua injeção em espaços intramusculares (IM) bem vascularizados. Os fármacos que são apenas solúveis em soluções à base de óleo são freqüentemente administrados por via intramuscular. A introdução direta do fármaco na circulação venosa [via intravenosa (IV)] ou arterial [intra-arterial (IA)] ou no líquido cefalorraquidiano [intratecal (IT)] faz com que o fármaco alcance mais rapidamente o seu órgão-alvo. Tipicamente, a injeção intravenosa não é limitada na quantidade de fármaco que pode ser liberada, como podem sê-lo as injeções subcutâneas e intramusculares. As infusões intravenosas contínuas também têm a vantagem de uma liberação controlada do fármaco, de modo que a dose do fármaco administrado pode ser ajustada a qualquer momento.

Embora as propriedades físicas de certos fármacos (por exemplo, tamanho e hidrofobicidade) possam exigir uma via particular de administração, o médico freqüentemente tem uma escolha entre diversas vias diferentes. A administração parenteral pode estar associada a várias desvantagens poten-

QUADRO 3.2 Vias de Administração Parenteral de Fármacos

VIA PARENTERAL	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Subcutânea (por exemplo, Xilocaína)	Início lento, pode ser utilizada para administração de fármacos à base de óleo	Início lento, pequenos volumes
Intramuscular (por exemplo, haloperidol)	Início intermediário, pode ser utilizada para a administração de fármacos à base de óleo	Pode afetar exames laboratoriais (creatinocinase), hemorragia intramuscular, dolorosa
Intravenosa (por exemplo, morfina)	Início rápido, liberação controlada do fármaco	Toxicidade do fármaco relacionada com o seu nível máximo
Intratecal (por exemplo, metotrexato)	Evita a barreira hematoencefálica	Infecção, necessidade de profissional altamente experiente

ciais, incluindo maior risco de infecção e necessidade de sua administração por um profissional de saúde. A velocidade de início de ação dos fármacos administrados por via parenteral é freqüentemente rápida, resultando em aumento potencial da toxicidade quando esses fármacos são administrados com muita rapidez ou em doses incorretas. Essas desvantagens devem ser confrontadas com as vantagens da administração parenteral (como velocidade de início da ação e controle da dose liberada) e a urgência da indicação da terapia farmacológica.

Membrana Mucosa

A administração de fármacos através de membranas mucosas pode proporcionar potencialmente uma rápida absorção, baixa incidência de infecção e conveniência de sua administração, além de evitar o ambiente gastrintestinal inóspito e o metabolismo de primeira passagem. Os epitélios sublingual, ocular, pulmonar, nasal, retal, urinário e do trato reprodutor foram todos utilizados para administração de fármacos na forma de gotas líquidas, comprimidos de rápida dissolução, aerossóis e supositórios (entre outras formas posológicas). As mucosas são muito vasculares, permitindo ao fármaco penetrar rapidamente na circulação sistêmica e alcançar o seu órgão-alvo com tempo mínimo. Os fármacos também podem ser administrados diretamente no órgão-alvo, resultando em seu início de ação praticamente instantâneo. Esse aspecto constitui uma vantagem em situações críticas, como a asma aguda, em que certos fármacos, como os agonistas β-adrenérgicos, são administrados diretamente nas vias aéreas por aerossóis.

Transdérmica

Um grupo limitado de fármacos apresenta lipofilicidade alta o suficiente para que a sua difusão passiva através da pele proporcione uma via de administração viável. Os fármacos administrados por via transcutânea são absorvidos a partir da pele e dos tecidos subcutâneos diretamente no sangue. Essa via de administração é ideal para um fármaco que precisa ser administrado lentamente e de modo contínuo por um longo período. Não existe nenhum risco associado de infecção, e essa via de administração é simples e conveniente. O sucesso dos discos transdérmicos de nicotina, de estrogênio e de escopolamina demonstra a utilidade potencial dessa via de administração (ver Cap. 54 para mais detalhes sobre a via transdérmica de administração de fármacos).

FATORES LOCAIS QUE AFETAM A ABSORÇÃO

A velocidade e a extensão de absorção de um fármaco são afetadas por diversos fatores que são específicos à situação do tratamento. Em geral, uma dose mais alta e/ou administrada mais rapidamente resulta em maior aumento na concentração local do fármaco (Fig. 3.4). Isso aumenta a tendência do fármaco a sofrer difusão através das membranas ou no sangue, com conseqüente diminuição na concentração local do fármaco. Por conseguinte, os fatores que aumentam a velocidade de distribuição do fármaco distante de seu local de administração diminuem a probabilidade de que a concentração do fármaco alcance um equilíbrio entre as membranas biológicas. O fluxo sangüíneo regional possui o maior efeito nesse aspecto; em uma região altamente perfundida, as moléculas do fármaco que penetram nesse compartimento são rapidamente removidas. Esse efeito mantém a concentração do fármaco em baixos níveis no compartimento, permitindo que a força propulsora para a entrada

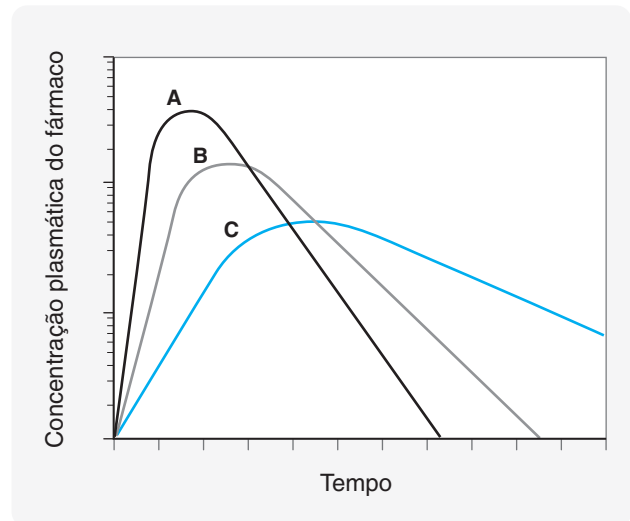



Fig. 3.4 Efeito da velocidade de absorção sobre a concentração plasmática máxima de um fármaco e sobre a duração de ação do fármaco. A duração de ação e a concentração plasmática máxima de um fármaco podem ser afetadas acentuadamente pela sua velocidade de absorção. Neste exemplo, três fármacos com biodisponibilidade, volume de distribuição e depuração idênticas são administrados em doses idênticas. Os fármacos exibem diferentes taxas de absorção — o fármaco A é absorvido rapidamente e o fármaco C sofre absorção lenta, enquanto a velocidade de absorção do fármaco B situa-se entre as dos fármacos A e C. O fármaco A alcança a maior concentração plasmática máxima, visto que todo o fármaco é absorvido antes que possa ocorrer uma eliminação significativa. O fármaco C é absorvido lentamente e nunca alcança uma concentração plasmática elevada; entretanto, persiste no plasma por mais tempo do que os fármacos A ou B, visto que a sua absorção continua durante a fase de eliminação. Convém assinalar que todos os fármacos hipotéticos A, B e C poderiam ser o mesmo fármaco administrado por três vias diferentes. Por exemplo, a curva A poderia representar a administração intravenosa de glicocorticóides; a curva B, uma injeção intramuscular de depósito, e a curva C, uma formulação subcutânea de liberação ultralenta do mesmo fármaco.

de novas moléculas do fármaco no compartimento permaneça alta (ver Equação 3.1). Por exemplo, os anestésicos gerais voláteis são administrados por via inalatória. Os pulmões são altamente perfundidos, e o anestésico é rapidamente removido dos pulmões para a circulação. Como o sangue flui rapidamente através dos pulmões, o anestésico não atinge uma concentração aumentada na circulação local, e observa-se pouca força de difusão para opor-se à entrada do anestésico no sangue. Por conseguinte, muitos anestésicos voláteis penetram facilmente no compartimento sangüíneo até que se torne saturado com o fármaco (ver Cap. 15 para mais detalhes). Observa-se uma tendência semelhante em pacientes com maior massa corporal, os quais apresentam um aumento da área de superfície através da qual pode ocorrer difusão, bem como um maior volume tecidual no qual o fármaco pode distribuir-se. Ambos os fatores aumentam a tendência de um fármaco a ser absorvido. A absorção de alguns fármacos de administração oral é afetada pela presença ou ausência de alimento na luz do trato gastrintestinal por ocasião de sua administração.

DISTRIBUIÇÃO

Embora a absorção do fármaco constitua um pré-requisito para atingir níveis plasmáticos adequados desse fármaco, ele também precisa alcançar seu órgão ou órgãos-alvo em concentrações terapêuticas para exercer o efeito desejado sobre

determinado processo fisiopatológico. A distribuição de um fármaco ocorre primariamente através do sistema circulatório, enquanto o sistema linfático contribui com um componente menor. Uma vez absorvido na circulação sistêmica, o fármaco é então capaz de alcançar qualquer órgão-alvo (com a possível exceção dos compartimentos santuários, como o cérebro e os testículos). A concentração do fármaco no plasma é freqüentemente utilizada para definir os níveis terapêuticos do fármaco e monitorá-los, visto que é difícil medir a quantidade de fármaco que é realmente captada pelo órgão-alvo. Em alguns casos, a concentração plasmática de um fármaco pode representar uma medida relativamente precária de sua verdadeira concentração tecidual. Entretanto, na maioria dos casos, o efeito do fármaco no tecido-alvo correlaciona-se bem com a sua concentração plasmática.

Os órgãos e os tecidos variam acentuadamente na sua capacidade de captar diferentes fármacos, bem como na proporção de fluxo sangüíneo sistêmico que recebem. As forças que governam a distribuição de um fármaco entre os diversos tecidos e compartimentos (Quadro 3.3) afetam enormemente a concentração do fármaco no plasma. O fluxo sangüíneo também varia acentuadamente entre diferentes sistemas de órgãos, e os que recebem o maior fluxo são o fígado, os rins e o cérebro (SNC) (Quadro 3.4). Esses fatores cinéticos determinam a quantidade de fármaco que precisa ser administrada para atingir a concentração desejada do fármaco dentro do compartimento vascular. A capacidade dos tecidos não-vasculares e das proteínas plasmáticas de captar e/ou de ligar-se ao fármaco contribui para a complexidade dos esquemas de dosagem e também deve ser considerada para alcançar níveis terapêuticos do fármaco.

QUADRO 3.3 Distribuição dos Fármacos em Diferentes Compartimentos Corporais

COMPARTIMENTO	EXEMPLOS
Água corporal total	Pequenas moléculas hidrossolúveis (por exemplo, etanol)
Água extracelular	Moléculas hidrossolúveis maiores (por exemplo, manitol)
Plasma sangüíneo	Moléculas altamente ligadas às proteínas plasmáticas, moléculas muito grandes, moléculas altamente carregadas (por exemplo, heparina)
Gordura	Moléculas altamente lipossolúveis (por exemplo, diazepam)
Osso e dentes	Certos íons (por exemplo, fluoreto, estrôncio)

VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO

O **volume de distribuição** de um fármaco (V_d) representa o volume de líquido necessário para conter a quantidade total do fármaco absorvido no corpo, numa concentração uniforme equivalente à do plasma no estado de equilíbrio dinâmico:

$$V_d = \frac{\text{Dose}}{[\text{Fármaco}]_{\text{plasma}}} \quad \text{Equação 3.4}$$

A proporção de fármaco captada pelo corpo como um todo é maior quando o fármaco distribui-se amplamente pelos tecidos corporais. Por conseguinte, o volume de distribuição é relativamente baixo para fármacos que são principalmente retidos no compartimento vascular e relativamente alto para aqueles que sofrem ampla distribuição no músculo, tecido adiposo e outros compartimentos não-vasculares. Com efeito, para fármacos cuja distribuição é acentuadamente alta, o volume de distribuição é, com freqüência, muito maior do que o volume de água corporal total, refletindo as baixas concentrações do fármaco no compartimento vascular, no estado de equilíbrio dinâmico. Numerosos fármacos apresentam volumes de distribuição muito grandes, como, por exemplo, a amiodarona (4.620 litros [L] para uma pessoa de 70 kg), a amitriptilina (1.050 L), a amlodipina (1.120 L), a azitromicina (2.170 L), a cloroquina (9.240 L), a clorpromazina (1.470 L), a digoxina (645 L), a fluoxetina (2.450 L), o gefitinibe (1.400 L), o haloperidol (1.260 L), o itraconazol (980 L), a ivermectina (700 L), a olanzapina (1.150 L) e o triantereno (940 L), entre outros. Esses exemplos numéricos demonstram que o V_d é um volume extrapolado baseado na concentração de um fármaco no plasma, mais do que um volume físico. Esse conceito está quantificado na Equação 3.4.

A capacidade do sangue e dos vários órgãos e tecidos do corpo em captar e reter um fármaco depende tanto do volume (massa) do tecido quanto da densidade de locais de ligação específicos e inespecíficos para o fármaco nesse tecido particular. Um fármaco captado em grandes quantidades por tecidos corporais como o tecido adiposo e o músculo será em grande parte removido da circulação no estado de equilíbrio dinâmico. Na maioria dos casos, esses tecidos precisam estar saturados para que os níveis plasmáticos desses fármacos possam aumentar o suficiente a ponto de afetar o órgão-alvo do fármaco. Assim, para dois fármacos de potência igual, aquele

QUADRO 3.4 Fluxo Sangüíneo Tecidual Total e Normalizado para Peso no Adulto

ÓRGÃO PERFUNDIDO	FLUXO SANGÜÍNEO (mL/min)	MASSA DO ÓRGÃO (kg)	FLUXO SANGÜÍNEO NORMALIZADO (mL/min/kg)
Fígado	1.700	2,5	680
Rins	1.000	0,3	3.333
Cérebro	800	1,3	615
Coração	250	0,3	833
Gordura	250	10,0	25
Outros (músculo, etc.)	1.400	55,6	25
Total	5.400	70,0	—

que tiver distribuição mais alta entre os tecidos corporais geralmente necessitará de dose inicial maior para estabelecer uma concentração plasmática terapêutica do que aquele que tiver distribuição mais baixa.

Ligação às Proteínas Plasmáticas

A capacidade do músculo e do tecido adiposo de ligar-se a um fármaco aumenta a tendência desse fármaco a sofrer difusão do sangue para compartimentos não-vasculares, porém essa tendência pode ser contrabalançada, em certo grau, pela ligação do fármaco às proteínas plasmáticas. A albumina, que constitui a proteína plasmática mais abundante (com concentração de cerca de 4 g/dL), é a proteína mais responsável pela ligação dos fármacos. Muitos fármacos ligam-se com baixa afinidade à albumina através de forças tanto hidrofóbicas quanto eletrostáticas. A ligação às proteínas plasmáticas tende a reduzir a disponibilidade de um fármaco para difusão ou transporte no órgão-alvo desse fármaco, visto que, em geral, apenas a forma livre ou não-ligada do fármaco é capaz de difundir-se através das membranas (Fig. 3.5). A ligação às proteínas plasmáticas também pode reduzir o transporte dos fármacos em compartimentos não-vasculares, como o tecido adiposo e o músculo. Como um fármaco altamente ligado às proteínas tende a permanecer no sangue circulante, este fármaco freqüentemente apresenta um volume de distribuição relativamente baixo (tipicamente, de 7–8 L para um indivíduo de 70 kg).

Teoricamente, a ligação às proteínas plasmáticas poderia ser importante como mecanismo em algumas interações medicamentosas. A co-administração de dois ou mais fármacos, em que todos se ligam altamente às proteínas plasmáticas, pode resultar numa concentração plasmática da forma livre de um ou de ambos os fármacos mais alta do que o esperado. Essa situação deve-se ao fato de que os fármacos co-administrados competem pelos mesmos sítios de ligação nas proteínas plasmáticas. A concentração aumentada de fármaco livre pode ter o potencial de produzir efeitos terapêuticos e/ou tóxicos aumentados do fármaco. Nesses casos, podemos deduzir que será necessário ajustar o esquema de dosagem de um ou de ambos os fármacos, de modo que a concentração de fármaco livre possa retornar à sua faixa terapêutica. Entretanto, na prática, tem sido difícil demonstrar interações medicamentosas clinicamente significativas causadas por competição de dois fármacos pela sua ligação às proteínas plasmáticas. Esse resultado um tanto surpreendente pode ser atribuído à depuração aumentada dos fármacos livres quando são deslocados de seus sítios de ligação nas proteínas plasmáticas (ver adiante).

Fig. 3.5 Ligação às proteínas e seqüestro do fármaco. Um fármaco ligado à albumina ou a outras proteínas plasmáticas é incapaz de difundir-se do espaço vascular para os tecidos circundantes. **A.** Os fármacos que não se ligam às proteínas plasmáticas sofrem visivelmente uma rápida difusão (mostrada aqui na forma do Fármaco A nos tecidos). Isso resulta em alto nível de ligação ao local de ação farmacológica (habitualmente receptores) e numa alta taxa de eliminação (representada pelo fluxo através de um órgão de depuração). Entre os exemplos desses fármacos, destacam-se o acetaminofeno, o aciclovir, a nicotina e a ranitidina. **B.** Em contrapartida, para os fármacos que exibem altos níveis de ligação às proteínas plasmáticas (mostrados aqui na forma do Fármaco B), é necessária uma concentração plasmática total mais elevada do fármaco para assegurar uma concentração adequada do fármaco livre (não-ligado) na circulação. Caso contrário, apenas uma pequena fração do fármaco poderá sofrer difusão no espaço extravascular, e apenas uma pequena porcentagem dos receptores estará ocupada. Entre os exemplos desses fármacos, destacam-se a amiodarona, a fluoxetina, o naproxeno e a varfarina. *É preciso ressaltar que a ligação às proteínas plasmáticas constitui apenas uma das numerosas variáveis que determinam a distribuição dos fármacos.* O tamanho molecular, a lipofilicidade e a intensidade do metabolismo de um fármaco são outros parâmetros importantes que precisam ser considerados quando se estuda a farmacocinética de determinado fármaco.

MODELANDO A CINÉTICA E A TERMODINÂMICA DA DISTRIBUIÇÃO DOS FÁRMACOS

A maioria dos fármacos presentes na circulação sistêmica (compartimento intravascular) distribui-se rapidamente para outros compartimentos do corpo. Essa **fase de distribuição** resulta em acentuada diminuição da concentração plasmática do fármaco pouco depois de sua administração por injeção intravenosa direta. Mesmo quando o fármaco já está equilibrado entre seus reservatórios teciduais, a sua concentração plasmática continua declinando, devido à eliminação do fármaco do corpo. A velocidade de declínio da concentração plasmática de um fármaco durante a fase de eliminação é mais lenta que aquela durante a fase de distribuição, visto que, durante a fase de eliminação, o "reservatório" de fármaco nos tecidos pode difundir-se novamente para o sangue, a fim de substituir o fármaco que foi eliminado (Figs. 3.6 e 3.7).

A tendência de um fármaco a ser captado pelo tecido adiposo e tecido muscular, durante a fase de distribuição, resulta em um conjunto de equilíbrios dinâmicos entre as concentrações nos

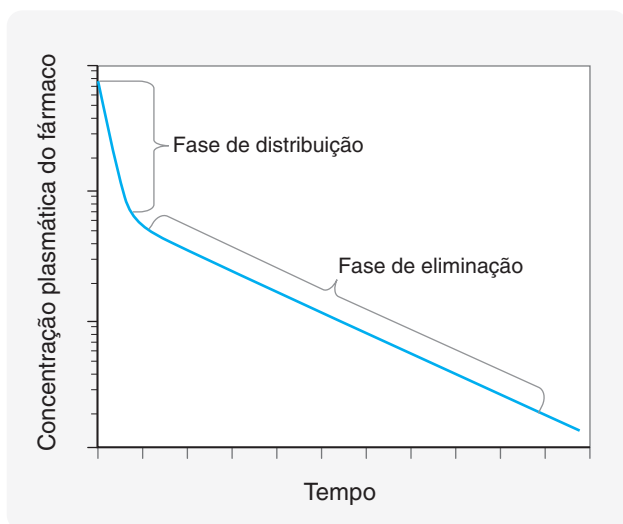



Fig. 3.6 Distribuição e eliminação dos fármacos após administração intravenosa. Imediatamente após a administração intravenosa de um fármaco, a sua concentração plasmática declina rapidamente, à medida que o fármaco presente no compartimento vascular distribui-se para outros compartimentos do corpo. Esse rápido declínio é seguido de um declínio mais lento à medida que o fármaco é metabolizado e excretado do corpo. Tanto a distribuição quanto a eliminação de um fármaco exibem cinética de primeira ordem, demonstrada pela cinética linear em um gráfico semilogarítmico.

vários compartimentos corporais. Conforme ilustrado na Fig. 3.8, o rápido declínio da concentração plasmática de um fármaco observado após a administração de um *bolus* intravenoso pode ser estimado de maneira mais acurada com o uso de um modelo de quatro compartimentos, constituídos pelo sangue, tecidos altamente vascularizados, tecido muscular e tecido adiposo. O compartimento altamente vascularizado é o primeiro compartimento extravascular onde a concentração do fármaco aumenta, visto que o elevado fluxo sangüíneo recebido favorece *cineticamente* a entrada do fármaco neste compartimento. Entretanto, o tecido muscular e o tecido adiposo freqüentemente exibem maior *capacidade* de captar o fármaco do que o compartimento altamente vascularizado. Como o tecido adiposo freqüentemente é aquele que apresenta maior capacidade de captar um fármaco e um fluxo sangüíneo mais lento, esse compartimento também pode captar uma maior quantidade de fármaco do que os outros compartimentos, porém numa taxa mais lenta.

A capacidade de um compartimento em captar um fármaco e a taxa de fluxo sangüíneo para esse compartimento também afetam a taxa de saída de fármacos desse compartimento. Os fármacos tendem a sair em primeiro lugar do compartimento altamente vascularizado, seguido do tecido muscular e, por fim, do tecido adiposo. Os fármacos são, em sua maioria, captados em maior ou menor grau por todos esses tecidos, criando um padrão complexo e dinâmico de mudança das concentrações sangüíneas ao longo do tempo, que é específico de cada fármaco. Esse padrão também pode ser específico do paciente, dependendo de vários fatores, como tamanho, idade e nível de condicionamento físico. Por exemplo, um paciente de mais idade tipicamente possui menos massa muscular esquelética do que um paciente mais jovem, diminuindo a contribuição da captação muscular para as mudanças observadas na concentração plasmática de um fármaco. Pode-se observar o efeito oposto em um atleta, que com toda probabilidade apresenta massa muscular maior e um fluxo sangüíneo muscular proporcional também maior. Como terceiro exemplo, podemos esperar que um indivíduo obeso tenha maior capacidade de captação de um fármaco no tecido adiposo.

METABOLISMO

Diversos órgãos têm a capacidade de metabolizar em certo grau os fármacos através de reações enzimáticas que são descritas de modo mais pormenorizado no Cap. 4. Assim, os rins, o trato gastrintestinal, os pulmões, a pele e outros órgãos contribuem para o metabolismo sistêmico dos fármacos. Entretanto, o fígado é que contém a maior diversidade e quantidade de enzimas metabólicas, de modo que a maior parte do metabolismo dos fármacos ocorre nesse órgão. A capacidade do fígado de modificar os fármacos depende da quantidade de fármaco que penetra nos hepatócitos. Em geral, os fármacos altamente lipofílicos podem penetrar mais facilmente nas células (inclusive nos hepatócitos). Em conseqüência, o fígado metaboliza preferencialmente os fármacos hidrofóbicos. Entretanto, o fígado também contém numerosos transportadores da superfamília do SNC, que também permitem a entrada de alguns fármacos hidrofílicos nos hepatócitos. As enzimas hepáticas têm a propriedade de modificar quimicamente uma variedade de substituintes nas moléculas dos fármacos, tornando os fármacos inativos ou facilitando a sua eliminação. Essas modificações são designadas, em seu conjunto, como **biotransformação**. As reações de biotransformação são classificadas em dois tipos: as **reações de oxidação/redução** e as **reações de conjugação/hidrólise**. (Embora as reações de biotransformação sejam freqüentemente denominadas reações de **Fase I** e de **Fase II**, utilizaremos, neste livro, os termos mais precisos *oxidação/redução* e *conjugação/hidrólise*; ver Cap. 4.)

REAÇÕES DE OXIDAÇÃO/REDUÇÃO

As reações de oxidação/redução modificam a estrutura química de um fármaco através de oxidação ou redução. O fígado possui enzimas que facilitam cada uma dessas reações. A via mais comum, o **sistema do citocromo P450** microssomal, medeia um grande número de reações oxidativas. Uma reação oxidativa comum envolve a adição de um grupo hidroxila ao fármaco. Além disso, é preciso assinalar que alguns fármacos são administrados em sua forma inativa (**pró-fármaco**), de modo que podem ser alterados metabolicamente à forma ativa (fármaco) por reações de oxidação/redução no fígado. Essa estratégia de pró-fármaco pode ser utilizada para facilitar a biodisponibilidade oral, diminuir a toxicidade gastrintestinal e/ou prolongar a meia-vida de eliminação de um fármaco.

REAÇÕES DE CONJUGAÇÃO/HIDRÓLISE

As reações de conjugação/hidrólise hidrolisam um fármaco ou conjugam o fármaco com uma molécula grande e polar para inativar o fármaco ou, mais comumente, para aumentar a sua solubilidade e excreção na urina ou na bile. Em certas ocasiões, a hidrólise ou a conjugação podem resultar em ativação metabólica de pró-fármacos. Os grupos mais comumente adicionados incluem glicuronato, sulfato, glutationa e acetato.

Conforme descrito mais detalhadamente no próximo capítulo, os efeitos das reações de oxidação/redução e de conjugação/hidrólise sobre determinado fármaco também dependem da presença de outros fármacos tomados concomitantemente

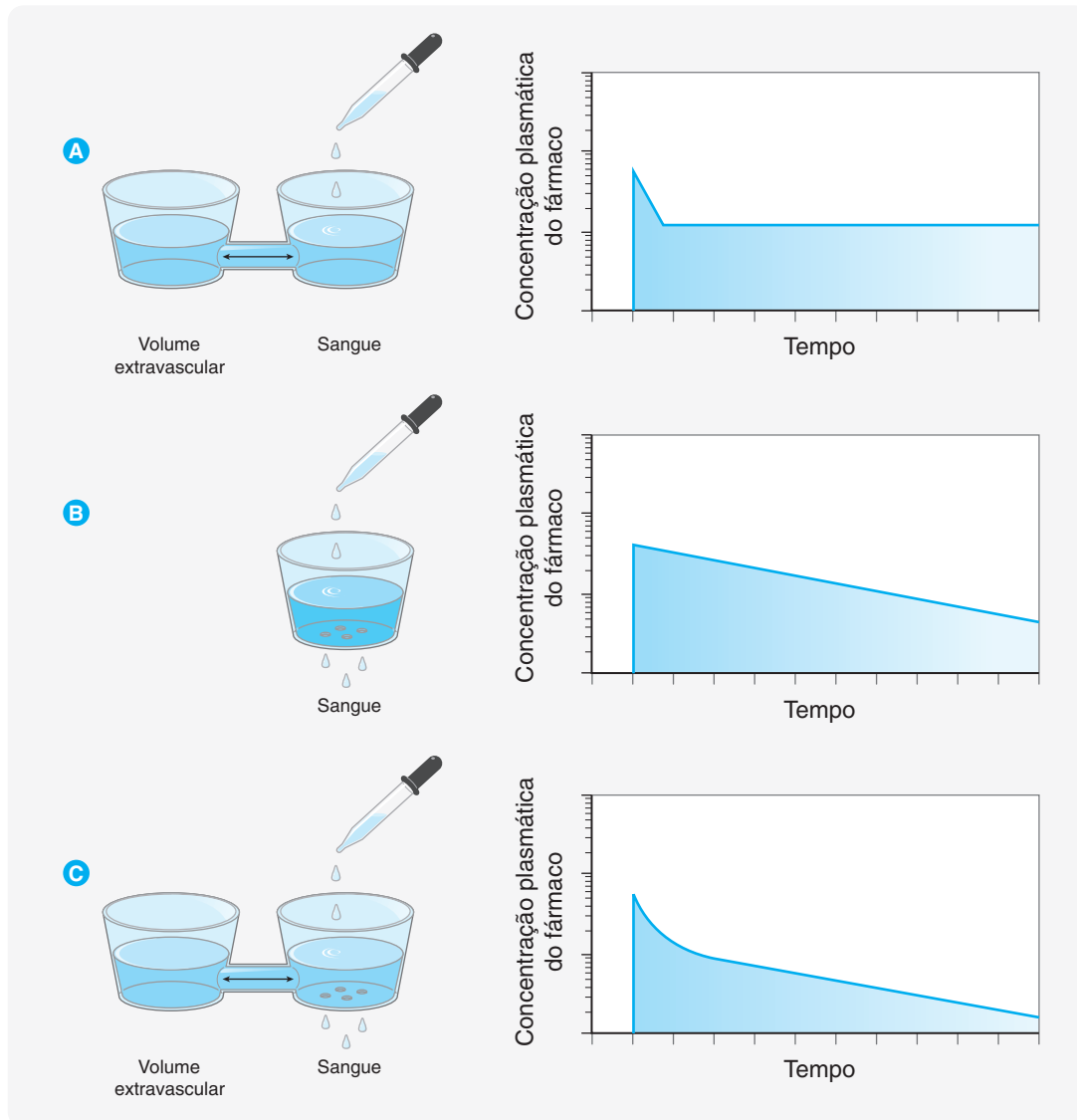



Fig. 3.7 Modelo esquemático de distribuição e eliminação de fármacos. Pode-se utilizar um modelo de farmacocinética em dois compartimentos para descrever a distribuição e a eliminação dos fármacos após a administração de dose intravenosa única. A concentração do fármaco aumenta rapidamente à medida que é adicionado ao primeiro compartimento. **A.** Na ausência de eliminação, a elevação inicial na concentração do fármaco é seguida de rápido declínio para um novo platô, quando o fármaco equilibra-se (distribui-se) entre os dois compartimentos. **B.** Se a distribuição do fármaco for limitada ao volume sangüíneo, a concentração plasmática irá declinar mais lentamente à medida que o fármaco for eliminado do corpo. Em ambos os casos, à medida que a concentração do fármaco no plasma diminui, as forças que impulsionam a distribuição **(A)** e a eliminação **(B)** do fármaco diminuem, e a quantidade absoluta de fármaco distribuída ou eliminada por unidade de tempo diminui. Por conseguinte, a cinética da distribuição e da eliminação aparecem como linhas retas em um gráfico semilogarítmico, definindo a *cinética de primeira ordem.* Observe que a meia-vida de eliminação de um fármaco é geralmente mais longa que a meia-vida de sua distribuição. **C.** Quando a distribuição e a eliminação de um fármaco ocorrem simultaneamente, o declínio da concentração plasmática do fármaco com o decorrer do tempo é representado pela soma dos dois processos. Observe que a curva em **(C)** é a soma dos dois processos de primeira ordem mostrados em **(A)** e em **(B)**. Nos esquemas apresentados à esquerda da figura, o volume no compartimento "Sangue" representa a concentração plasmática do fármaco, enquanto o volume no compartimento "Volume extravascular" representa a concentração tecidual, o conta-gotas acima do compartimento "Sangue" representa a absorção do fármaco na circulação sistêmica, e as gotas abaixo do compartimento "Sangue" representam a eliminação do fármaco por metabolismo e excreção.

pelo paciente. Certas classes de fármacos, como os barbitúricos, são poderosos indutores de enzimas que medeiam reações de oxidação/redução; outros fármacos são capazes de inibir essas enzimas. A compreensão dessas **interações medicamentosas** constitui um pré-requisito essencial para a dosagem apropriada de associações de fármacos.

Os médicos e os pesquisadores começaram a elucidar o importante papel das diferenças genéticas entre indivíduos no que concerne aos vários transportadores e enzimas responsáveis pela absorção, distribuição, excreção e, particularmente, metabolismo dos fármacos. Por exemplo, o complemento de enzimas do citocromo P450 no fígado de um indivíduo determina a taxa e extensão com que esse indivíduo pode metabolizar numerosos agentes terapêuticos. Esse tópico é discutido de modo pormenorizado no Cap. 52.

EXCREÇÃO

As reações de oxidação/redução e de conjugação/hidrólise aumentam a hidrofilicidade de um fármaco hidrofóbico e seus metabólitos, permitindo que esses fármacos sejam excretados através de uma via comum final com fármacos que são intrin-

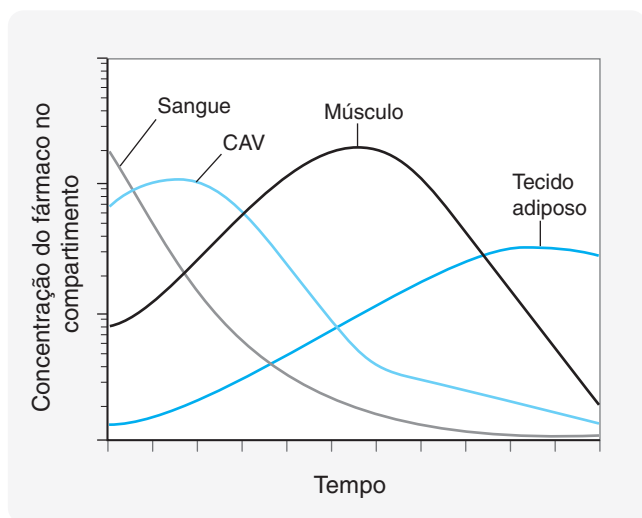



Fig. 3.8 Modelo de distribuição dos fármacos em quatro compartimentos. Após a administração de uma injeção intravenosa direta, o fármaco é liberado em vários tecidos através da circulação sistêmica. No início, a concentração do fármaco é maior no compartimento vascular (sangue); entretanto, subseqüentemente, a concentração sangüínea cai rapidamente à medida que o fármaco se distribui para os diferentes compartimentos teciduais. Os tecidos altamente vascularizados (isto é, os tecidos supridos pela maior fração do débito cardíaco) são geralmente os primeiros a acumular o fármaco. Entretanto, os compartimentos teciduais também variam na sua capacidade de captar os fármacos. Como a massa do compartimento muscular é maior que a do compartimento altamente vascularizado (CAV), o compartimento muscular tem maior capacidade de ligação. Entretanto, como os músculos são menos adequadamente perfundidos do que o compartimento vascular, esse efeito só se manifesta quando o fármaco começa a distribuir-se para o CAV. O compartimento mais precariamente perfundido é o tecido adiposo; todavia, esse compartimento é o que exibe maior capacidade de acumular fármacos. O nível máximo do fármaco no compartimento do tecido adiposo não é tão alto quanto aquele observado no compartimento muscular, visto que uma quantidade significativa do fármaco foi eliminada por metabolismo e excreção antes de o compartimento adiposo começar a acumular o fármaco. Uma vez concluída a administração de um fármaco, observa-se o padrão inverso — o fármaco deixa em primeiro lugar o compartimento altamente vascular e, a seguir, os compartimentos muscular e do tecido adiposo, respectivamente.

Fig. 3.9 Filtração, secreção e reabsorção dos fármacos no rim. Os fármacos podem ser (1) filtrados no glomérulo renal, (2) secretados no túbulo proximal, (3) reabsorvidos a partir da luz tubular e transportados de volta ao sangue, e (4) excretados na urina. O equilíbrio relativo das taxas de filtração, secreção e reabsorção é que determina a cinética de eliminação dos fármacos pelos rins. O aumento do fluxo sangüíneo, o aumento da taxa de filtração glomerular e a diminuição da ligação às proteínas plasmáticas causam uma excreção mais rápida do fármaco, visto que todas essas alterações resultam em aumento da filtração do fármaco no glomérulo. Alguns fármacos, como a penicilina, são secretados ativamente no túbulo proximal. Embora a reabsorção possa diminuir a taxa de eliminação de um fármaco, muitos fármacos sofrem seqüestro pelo pH no túbulo distal e, portanto, são excretados eficientemente na urina. Para os fármacos que dependem do rim para a sua eliminação, a presença de comprometimento da função renal pode resultar em concentrações plasmáticas mais altas do fármaco, de modo que é preciso modificar a dose e a freqüência de administração desses fármacos.

secamente hidrofílicos. Os fármacos e seus metabólitos são, em sua maioria, eliminados do corpo através de excreção renal e biliar. A excreção renal constitui o mecanismo mais comum de excreção de fármacos e baseia-se na natureza hidrofílica de um fármaco ou seu metabólito. Apenas um número relativamente pequeno de fármacos é excretado primariamente na bile. Muitos fármacos de administração oral sofrem absorção incompleta pelo trato gastrintestinal superior, e o fármaco residual é então eliminado por excreção fecal. De outro modo, os fármacos podem ser excretados em quantidades mínimas através das vias respiratória e dérmica.

EXCREÇÃO RENAL

O fluxo sangüíneo renal representa cerca de 25% do fluxo sangüíneo sistêmico total, assegurando uma contínua exposição de qualquer fármaco presente no sangue aos rins. A taxa de eliminação dos fármacos através dos rins depende do equilíbrio das taxas de filtração, secreção e reabsorção de um fármaco (Fig. 3.9). A arteríola aferente introduz no glomérulo tanto o fármaco livre (não-ligado) quanto o fármaco ligado às proteínas plasmáticas. Entretanto, tipicamente, apenas a forma livre do fármaco é filtrada no túbulo renal. Por conseguinte, o fluxo sangüíneo renal, a taxa de filtração glomerular e a ligação do fármaco às proteínas plasmáticas afetam a quantidade de fármaco que penetra nos túbulos, no nível do glomérulo. O aumento do fluxo sangüíneo, o aumento da taxa de filtração glomerular e a diminuição da ligação às proteínas plasmáticas causam uma excreção mais rápida dos fármacos. A excreção renal desempenha um papel na depuração de numerosos fármacos; a vancomicina, o atenolol e a ampicilina estão entre os numerosos exemplos de fármacos em que os rins constituem a principal via de excreção. *Esses fármacos podem acumular-se até níveis tóxicos em pacientes com comprometimento da função renal e em pacientes idosos (que freqüentemente manifestam algum grau de comprometimento renal).*

A concentração urinária do fármaco aumenta no túbulo proximal, devido à difusão passiva das moléculas de fármaco sem carga elétrica, à difusão facilitada de moléculas com carga ou sem carga e à secreção ativa de moléculas aniônicas e catiônicas do sangue para o espaço urinário. Em geral, os mecanismos secretórios não são específicos para fármacos; com efeito, a secreção de fármacos tira proveito das semelhanças moleculares entre o fármaco e substâncias de ocorrência natural, como ânions orgânicos (transportados por proteínas da família dos OAT – *organic anion transporte*) e cátions orgânicos (transportados por proteínas da família dos OCT – *organic cation transporte*). A penicilina fornece um exemplo de fármaco que é eliminado, em grande parte, por transporte ativo no túbulo proximal. A extensão da ligação às proteínas plasmáticas parece

exercer um efeito relativamente pequeno sobre a secreção do fármaco no túbulo proximal, visto que os transportadores altamente eficientes que medeiam a secreção tubular ativa removem rapidamente o fármaco livre (não-ligado) dos capilares peritubulares, alterando, portanto, o equilíbrio entre o fármaco livre e o fármaco ligado às proteínas nesses locais.

A concentração urinária de um fármaco pode declinar com a sua reabsorção nos túbulos proximais e distais. A reabsorção é limitada primariamente através de **seqüestro pelo pH**, conforme descrito anteriormente. Tipicamente, o líquido tubular renal é ácido no túbulo proximal e além dele, o que tende a favorecer o seqüestro da forma iônica das bases fracas. Como essa região do túbulo contém proteínas transportadoras que diferem daquelas encontradas nos segmentos anteriores do néfron, as formas iônicas de um fármaco resistem à reabsorção por difusão facilitada, com conseqüente aumento de sua excreção. A reabsorção de fármacos no túbulo pode ser intensificada ou inibida por um ajuste químico do pH urinário. A mudança na velocidade do fluxo urinário através dos túbulos também pode modificar a taxa de reabsorção de fármacos. Um aumento do débito urinário tende a diluir a concentração do fármaco no túbulo e a diminuir o tempo durante o qual pode ocorrer difusão facilitada; ambos os efeitos tendem a diminuir a reabsorção de fármacos. Por exemplo, a aspirina é um ácido fraco, que é excretado pelos rins. A *overdose* de aspirina é tratada pela administração de bicarbonato de sódio para alcalinizar a urina (e, assim, seqüestrar a aspirina no túbulo) e pelo aumento do fluxo urinário (diluindo, assim, a concentração tubular do fármaco). Ambas as manobras clínicas resultam em eliminação mais rápida do fármaco.

EXCREÇÃO BILIAR

A reabsorção de fármacos também desempenha um importante papel na excreção biliar. Alguns fármacos são secretados pelo fígado na bile por intermédio de membros da família de transportadores do **conjunto de ligação do ATP** (**ABC**, *ATP binding cassette*), que inclui sete famílias de proteínas, como a família de **resistência a múltiplos fármacos** (**MDR**, *multidrug resistance*). Como o ducto biliar desemboca no trato gastrintestinal no duodeno, esses fármacos devem passar por toda a extensão do intestino delgado e do intestino grosso antes de serem eliminados. Em muitos casos, esses fármacos sofrem **circulação êntero-hepática**, em que são reabsorvidos no intestino delgado e subseqüentemente retidos na circulação porta e, a seguir, na circulação sistêmica. Certos fármacos, como os hormônios esteróides, a digoxina e alguns agentes quimioterápicos para o câncer, são excretados, em grande parte, na bile.

APLICAÇÕES CLÍNICAS DA FARMACOCINÉTICA

As interações dinâmicas entre a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção de um fármaco determinam a sua concentração plasmática e estabelecem a capacidade do fármaco de alcançar o seu órgão-alvo numa concentração efetiva. Com freqüência, a duração desejada da terapia farmacológica é maior do que a que pode ser obtida por uma dose única, tornando necessário o uso de múltiplas doses para proporcionar concentrações plasmáticas relativamente constantes do fármaco dentro dos limites de sua eficácia e toxicidade. Os resultados dos estudos clínicos de fármacos em fase de desenvolvimento, bem como a experiência clínica com fármacos aprovados pela FDA, sugerem que sejam alcançados níveis-alvo do fármaco no plasma de um paciente de constituição média. Entretanto, a farmacocinética e outras diferenças entre pacientes (como presença de doença e perfil farmacogenético) também devem ser consideradas no planejamento de um esquema posológico de um fármaco ou associação de fármacos para determinado paciente.

DEPURAÇÃO

A depuração de um fármaco é o parâmetro farmacocinético que limita mais significativamente o tempo de ação do fármaco em seus alvos moleculares, celulares e orgânicos. A depuração pode ser conceituada de duas maneiras complementares. Em primeiro lugar, é definida como a taxa de eliminação de um fármaco do corpo em relação à concentração plasmática do fármaco. Alternativamente, a depuração é a taxa à qual o plasma teria que ser depurado do fármaco para justificar a cinética da mudança observada na quantidade total do fármaco no corpo, partindo do princípio de que todo o fármaco no corpo está presente na mesma concentração que a do plasma. Por conseguinte, a depuração é expressa em unidades de volume/tempo, da seguinte maneira:

$$\text{Depuração} = \frac{\text{Metabolismo} + \text{Excreção}}{[\text{Fármaco}]_{\text{plasma}}} \qquad \text{Equação 3.5}$$

onde o metabolismo e a excreção são expressos na forma de taxas (quantidade/tempo).

Apesar de o metabolismo e a excreção serem processos fisiológicos distintos, o parâmetro farmacológico final é equivalente — uma redução dos níveis circulantes do fármaco ativo. Assim, o metabolismo e a excreção são freqüentemente designados, em seu conjunto, como mecanismos de **depuração**, e os princípios de depuração podem ser aplicados a ambos:

$$\text{Depuração}_{\text{total}} = \text{Depuração}_{\text{renal}} + \text{Depuração}_{\text{hepática}} + \text{Depuração}_{\text{outra}} \qquad \text{Equação 3.6}$$

Cinética do Metabolismo e da Excreção

A taxa de metabolismo e excreção de um fármaco por um órgão é limitada pela taxa de fluxo sangüíneo deste órgão. A maioria dos fármacos exibe **cinética de primeira ordem** quando esses fármacos são utilizados em doses terapêuticas padrões, isto é, a quantidade de fármaco que é metabolizado ou excretado em determinada unidade de tempo é diretamente proporcional à concentração do fármaco na circulação sistêmica nesse exato momento. Como os mecanismos de depuração da maioria dos fármacos não estão saturados em circunstâncias normais, os aumentos na concentração plasmática de um fármaco são contrabalançados por aumentos na taxa de metabolismo e excreção (ver Equação 3.5). A taxa de eliminação de primeira ordem (em que a eliminação inclui tanto o metabolismo quanto a excreção) segue a cinética de Michaelis-Menten:

$$E = \frac{V_{\text{máx.}} \times C}{K_m + C} \qquad \text{Equação 3.7}$$

onde $V_{\text{máx.}}$ é a taxa máxima de eliminação do fármaco, K_m é a concentração do fármaco na qual a taxa de eliminação é ½ $V_{\text{máx.}}$, C é a concentração do fármaco no plasma, e E é a taxa de eliminação (Fig. 3.10). Como a eliminação é habitualmente um processo de primeira ordem, um gráfico semilogarítmico da concentração

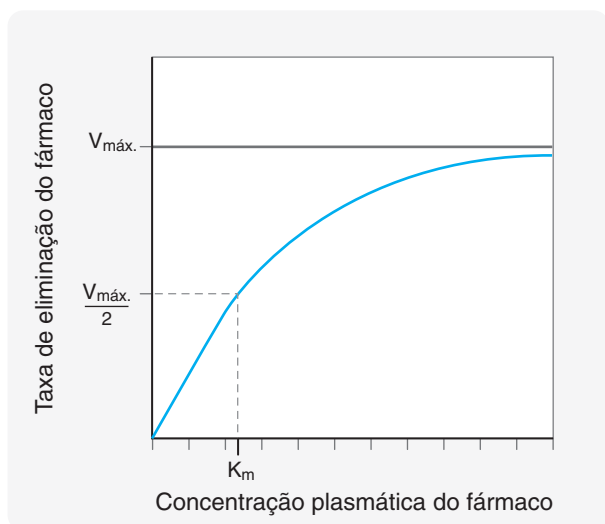



Fig. 3.10 Cinética de Michaelis-Menten. Tipicamente, a eliminação de um fármaco obedece à cinética de Michaelis-Menten (de primeira ordem). A taxa de eliminação de um fármaco aumenta à medida que a sua concentração plasmática aumenta, até que os mecanismos de eliminação fiquem saturados e alcancem uma taxa de eliminação máxima ($V_{máx.}$) em concentrações plasmáticas altas. K_m (a constante de Michaelis-Menten) é a concentração do fármaco em que a taxa de eliminação do fármaco é 1/2 $V_{máx.}$.

plasmática do fármaco *versus* tempo tipicamente mostra uma linha reta durante a fase de eliminação (ver Fig. 3.6).

Um pequeno número de fármacos (por exemplo, fenitoína) e substâncias de abuso (por exemplo, etanol) exibem uma **cinética de saturação**, em que os mecanismos de depuração tornam-se saturados na concentração terapêutica da substância ou próximo a ela. Quando ocorre saturação, a taxa de depuração não consegue aumentar com concentrações plasmáticas crescentes do fármaco ou da substância. Com efeito, a taxa de depuração permanece constante (uma característica da cinética de **ordem zero**, mais do que da cinética de primeira ordem), a despeito do aumento dos níveis plasmáticos do fármaco ou da droga. Isso pode resultar em concentrações plasmáticas perigosamente elevadas, que podem causar efeitos tóxicos (ou até mesmo letais).

O grau de contribuição de um órgão para a depuração de um fármaco é quantificado pela sua **relação de extração**, que compara os níveis do fármaco no plasma imediatamente antes de sua entrada e logo após a sua saída do órgão:

$$\text{Extração} = \frac{C_{\text{interna}} - C_{\text{externa}}}{C_{\text{interna}}} \qquad \text{Equação 3.8}$$

onde C = concentração. Espera-se que um órgão que contribui significativamente para a depuração de fármacos tenha uma maior relação de extração (mais próximo de 1) do que um órgão que não participa significativamente na depuração de fármacos (mais próximo de zero). Por exemplo, a relação de extração do fígado apresenta-se elevada para os fármacos com metabolismo de primeira passagem significativo, enquanto a relação de extração do cérebro também está elevada para os barbitúricos intravenosos, que são utilizados para rápida indução da anestesia geral (ver Cap. 15).

MEIA-VIDA

Ao diminuir a concentração do fármaco ativo no sangue, o metabolismo e a excreção de fármacos reduzem o tempo durante o qual um fármaco é capaz de atuar sobre um órgão-alvo. A **meia-vida de eliminação** de um fármaco é definida como *o tempo durante o qual a concentração do fármaco no plasma diminui para a metade de seu valor original*. O conhecimento da meia-vida de eliminação de um fármaco permite ao médico calcular a freqüência de doses necessária para manter a concentração plasmática do fármaco dentro da faixa terapêutica (ver adiante). Existem muitos fatores que potencialmente confundem em qualquer situação clínica, e é conveniente aqui considerar o caso mais simples. Como os fármacos são, em sua maioria, eliminados de acordo com a cinética de primeira ordem, o corpo freqüentemente pode ser considerado como um único compartimento, com um volume equivalente ao volume de distribuição. Nesse modelo, a meia-vida ($t_{1/2}$) de eliminação depende apenas do volume de distribuição e da depuração do fármaco:

$$t_{1/2} = \frac{0{,}693 \times V_d}{\text{Depuração}} \qquad \text{Equação 3.9}$$

onde V_d é o volume de distribuição e 0,693 é uma aproximação de 1n 2.

Por conseguinte, todos os fatores anteriormente delineados, que afetam o volume de distribuição e a depuração de um fármaco, também afetam a meia-vida desse fármaco. Uma diminuição na depuração ou um aumento no volume de distribuição de um fármaco tendem a prolongar a meia-vida de eliminação e, portanto, a potencializar o efeito do fármaco sobre o órgão-alvo. A meia-vida deve ser cuidadosamente considerada no planejamento de qualquer esquema posológico, visto que os efeitos de um fármaco com meia-vida longa podem durar vários dias. Por exemplo, a meia-vida da cloroquina é de mais de 1 semana, e a da amiodarona, de quase 1 mês.

Fatores que Alteram a Meia-Vida

É preciso considerar as alterações fisiológicas e patológicas do volume de distribuição para determinar a dose apropriada de um fármaco, bem como o intervalo entre as doses (Quadro 3.5). Com o processo de envelhecimento, a massa muscular esquelética diminui, o que pode diminuir o volume de distribuição. Em contrapartida, um indivíduo obeso apresenta um aumento na capacidade de captação de um fármaco pelo tecido adiposo, e, para um fármaco que se distribui na gordura, pode ser necessário administrar uma dose mais alta para alcançar níveis plasmáticos terapêuticos do fármaco. Como terceiro exemplo, se a dose de um fármaco for baseada no peso corporal, porém o compartimento de tecido adiposo não capta esse fármaco, podem ser alcançados níveis potencialmente tóxicos numa pessoa obesa. Por fim, alguns fármacos podem distribuir-se preferencialmente em espaços líquidos patológicos, como ascite ou derrame pleural, causando toxicidade a longo prazo se a dose do fármaco não for ajustada de acordo.

Os processos fisiológicos e patológicos também podem afetar a depuração dos fármacos. Por exemplo, as enzimas do citocromo P450 responsáveis pelo metabolismo dos fármacos no fígado podem ser induzidas, aumentando a taxa de inativação dos fármacos, ou inibidas, diminuindo a taxa de inativação. As enzimas P450 específicas são induzidas por alguns fármacos (como a carbamazepina, a fenitoína, a prednisona e a rifampicina) e inibidas por outros (como a cimetidina, o ciprofloxacino, o diltiazem e a fluoxetina). Consulte o Quadro 4.3 para lista extensa de indutores e inibidores de enzimas específicas. A falência de um órgão constitui outro fator crítico na

QUADRO 3.5 Fatores que Afetam a Meia-Vida de um Fármaco

FATORES QUE AFETAM A MEIA-VIDA	EFEITO MAIS COMUM SOBRE A MEIA-VIDA
Efeitos sobre o Volume de Distribuição	
Envelhecimento (diminuição da massa muscular → diminuição da distribuição)	Diminuição
Obesidade (aumento da massa adiposa → aumento da distribuição)	Aumento
Líquido patológico (aumento da distribuição)	Aumento
Efeitos sobre a Depuração	
Indução do citocromo P450 (aumento do metabolismo)	Diminuição
Inibição do citocromo P450 (diminuição do metabolismo)	Aumento
Insuficiência cardíaca (diminuição da depuração)	Aumento
Insuficiência hepática (diminuição da depuração)	Aumento
Insuficiência renal (diminuição da depuração)	Aumento

determinação dos esquemas posológicos apropriados. Assim, a insuficiência hepática pode alterar a função das enzimas hepáticas e também diminuir a excreção biliar. A redução do débito cardíaco diminui a quantidade de sangue que alcança os órgãos de depuração. A insuficiência renal diminui a excreção dos fármacos, devido à redução da filtração e secreção de fármacos nos túbulos renais (ver Boxe 3.1). Em resumo, *a insuficiência hepática, a insuficiência cardíaca e a insuficiência renal podem, cada uma delas, levar a uma redução da capacidade de inativação ou eliminação de um fármaco, aumentando, assim, a sua meia-vida de eliminação.*

DOSAGEM TERAPÊUTICA E FREQÜÊNCIA

Os princípios básicos de farmacocinética — absorção, distribuição, metabolismo e excreção — influenciam, cada um deles, o planejamento de um esquema posológico ótimo de um fármaco. A absorção determina a via ou vias potenciais de administração e ajuda a definir a dose ideal do fármaco. Em geral, um fármaco que sofre acentuada absorção — evidenciada pela sua alta biodisponibilidade — necessita de uma dose mais baixa do que um fármaco pouco absorvido. (Todavia, é importante assinalar que o determinante mais importante da dose de um fármaco é a **potência** desse fármaco; ver Cap. 2.) Em contrapartida, um fármaco de alta distribuição — evidenciada por um grande volume de distribuição — necessita de uma dose mais alta. A taxa de eliminação de um fármaco influencia a sua meia-vida e, portanto, determina a freqüência de doses necessária para manter níveis plasmáticos terapêuticos do fármaco.

Em geral, *a dosagem terapêutica de um fármaco procura manter a concentração plasmática máxima do fármaco abaixo da concentração tóxica e a concentração mínima (mais baixa) do fármaco acima de seu nível minimamente efetivo* (Fig. 3.11). Isso pode ser obtido de modo mais eficiente através de liberação contínua do fármaco por via intravenosa (infusão contínua), via subcutânea (bomba contínua ou implante), oral (comprimidos de liberação prolongada) e outras vias de administração, conforme descrito de modo mais pormenorizado no Cap. 54. Todavia, em muitos casos, o esquema posológico também deve levar em consideração a conveniência do paciente. Podem-se administrar doses pequenas e freqüentes (habitualmente por via oral) para obter uma variação mínima na concentração plasmática do fármaco no estado de equilíbrio dinâmico, porém essa estratégia sujeita o paciente à inconveniência de uma administração freqüente do fármaco. As doses administradas com menos freqüência exigem o uso de doses mais altas e resultam em maiores flutuações nos níveis máximo e mínimo do fármaco; esse tipo de esquema é mais conveniente para o paciente, mas também tem mais tendência a causar problemas, devido a níveis excessivos (tóxicos) ou insuficientes (subterapêuticos) do fármaco (Fig. 3.12).

Tipicamente, os esquemas posológicos ótimos mantêm a concentração plasmática do fármaco no estado de equilíbrio dinâmico dentro da janela terapêutica desse fármaco. Como o estado de equilíbrio dinâmico é alcançado quando a taxa de aporte do fármaco é igual à sua eliminação, a concentração do fármaco no estado de equilíbrio dinâmico é afetada pela sua biodisponibilidade, depuração, dose e intervalo entre as doses (freqüência de administração):

$$C_{\text{estado de equilíbrio dinâmico}} = \frac{\text{Biodisponibilidade} \times \text{Dose}}{\text{Intervalo}_{\text{dosagem}} \times \text{Depuração}} \quad \text{Equação 3.10}$$

onde C é a concentração plasmática do fármaco.

Imediatamente após iniciar uma terapia farmacológica, a taxa de entrada do fármaco no corpo ($k_{interna}$) é muito maior do que a sua taxa de eliminação ($k_{externa}$); em conseqüência, a concentração do fármaco no sangue aumenta. À medida que a concentração plasmática do fármaco aumenta, a sua taxa de eliminação também aumenta, porém essa taxa é proporcional à concentração plasmática do fármaco. O estado de equilíbrio dinâmico é alcançado quando as duas taxas ($k_{interna}$ e $k_{externa}$) tornam-se iguais. Como $k_{interna}$ é uma constante, *a abordagem para o estado de equilíbrio dinâmico é governada pela $k_{externa}$, a taxa combinada de todos os mecanismos de depuração de fármacos.* ($k_{externa}$ também pode ser denominada k_e, isto é, a taxa combinada de eliminação de fármacos.) Na maioria dos esquemas posológicos, os níveis de fármacos acumulam-se depois de cada dose sucessiva, e o estado de equilíbrio dinâmico só é alcançado quando a quantidade de fármaco que entra no sistema é igual à quantidade que está sendo removida desse sistema (ver Fig. 3.11). Em nível clínico, é preciso lembrar desse princípio quando se modifica o esquema posológico, visto que devem ocorrer pelo menos quatro a cinco meias-vidas de eliminação para que seja alcançado o novo estado de equilíbrio dinâmico.

A concentração plasmática no estado de equilíbrio dinâmico também pode ser alterada pela adição de outro fármaco ao esquema farmacológico de um paciente. No caso do Sr. W, a adição de sulfametoxazol-trimetoprim inibiu o metabolismo da varfarina, diminuindo a taxa de depuração desta última e fazendo com que a concentração no estado de equilíbrio dinâmico atingisse níveis supraterapêuticos. Esse efeito foi exacerbado pela intoxicação aguda do Sr. W por etanol, que também inibe o metabolismo da varfarina. Pressupondo que o peso corporal do Sr. W seja de aproximadamente 70 kg, que esteja tomando 5 mg de varfarina a cada 24 horas e que a biodisponibilidade da varfarina seja de 0,93, é possívsel calcular então a concentração

BOXE 3.1 Aplicação da Tomada de Decisão Terapêutica: Uso de Fármacos na Doença Renal Crônica por Vivian Gonzalez Lefebre e Robert H. Rubin

Numerosos fármacos são excretados pelos rins, e a redução da depuração de creatinina que acompanha a doença renal crônica freqüentemente exige um ajuste da dose ou o uso de um fármaco diferente. Consideremos o seguinte contexto.

O Sr. R é um homem de 59 anos de idade com diabetes melito, hipertensão e doença renal crônica (depuração de creatinina < 10 mL/min). Foi submetido a hemodiálise durante 5 anos. Uma noite, é internado no hospital com febre e hipotensão. A suposta fonte de infecção é o cateter venoso central utilizado para hemodiálise. São obtidas hemoculturas do cateter e de um local periférico. A coloração pelo método de Gram da ponta do cateter é notável pela presença de cocos Gram-positivos, e o tratamento empírico é iniciado com vancomicina e gentamicina. A cultura identifica finalmente *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM).

A doença renal pode resultar em numerosas alterações fisiológicas que afetam a farmacocinética de um fármaco. Por exemplo, em pacientes com edema, derrame pleural ou ascite, observa-se um aumento no volume de distribuição dos fármacos altamente hidrossolúveis ou ligados às proteínas. *A conseqüência farmacológica mais preocupante da insuficiência renal é o seu efeito sobre a depuração dos fármacos.* As concentrações plasmáticas de fármacos que possuem índices terapêuticos estreitos e que são predominantemente depurados pelos rins, como a gentamicina e o metotrexato, podem alcançar níveis tóxicos prolongados quando administrados em doses convencionais a pacientes com insuficiência renal. Por conseguinte, as doses desses fármacos devem ser reduzidas proporcionalmente à extensão do comprometimento renal. A função renal é mais comumente medida pela depuração da creatinina. Entretanto, o uso do nível plasmático de creatinina para estabelecer a presença de uma função renal normal pode ser enganoso, visto que a creatinina plasmática pode cair dentro da faixa normal em pacientes idosos ou debilitados com insuficiência renal leve a moderada, em conseqüência da massa muscular diminuída. Pressupor que esses pacientes têm uma função renal normal pode levar a *overdoses* graves e ao acúmulo tóxico de fármacos.

A insuficiência renal também pode alterar a farmacodinâmica de alguns fármacos. Os sais de potássio, os diuréticos poupadores de potássio, os agentes antiinflamatórios não-esteróides (AINE) e os inibidores da ECA têm mais tendência a causar hipercalemia em pacientes com disfunção renal. Os diuréticos tiazídicos tendem a ser ineficazes em pacientes com taxa de filtração glomerular inferior a 30 mL/min, visto que esses fármacos devem ser secretados pelo rim para atuar na membrana luminal dos túbulos renais. Consulte o Cap. 20 para uma revisão da fisiologia e da farmacologia dos diuréticos.

Como a doença renal crônica do Sr. R afeta a escolha e a posologia de um esquema antibiótico seguro e efetivo para a sua infecção? As complicações infecciosas constituem uma fonte de considerável morbidade e uma causa comum de morte entre pacientes submetidos a diálise. Os microrganismos Gram-positivos, incluindo *S. aureus*, são responsáveis pela maioria das infecções relacionadas com cateteres. Como a septicemia constitui uma emergência terapêutica, o tratamento empírico não deve ser adiado enquanto se aguardam os resultados de cultura. Subseqüentemente, a terapia pode ser modificada uma vez obtidos os resultados de cultura e antibiograma. Nesse caso, o tratamento empírico consiste em vancomicina e gentamicina para cobertura de amplo espectro dos microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos. A gentamicina, um aminoglicosídio, é freqüentemente utilizada no tratamento de infecções causadas por bacilos Gram-negativos. É eliminada pelo rim e removida efetivamente por hemodiálise e, portanto, costuma ser administrada imediatamente após uma seção de hemodiálise. No caso do Sr. R, a gentamicina deveria ser interrompida após obtenção dos resultados de cultura, revelando a presença de SARM. O glicopeptídio tricíclico vancomicina é o antibiótico de escolha para infecções causadas por SARM. A vancomicina é depurada pelos rins; todavia, ao contrário da gentamicina, que é uma pequena molécula, não é removida pela hemodiálise convencional. Nos indivíduos com função renal normal, o intervalo entre as doses de vancomicina é de 12 horas. Na presença de doença renal grave, como nesse caso descrito, os níveis terapêuticos do fármaco podem persistir por 7 dias após uma dose intravenosa única, permitindo um tratamento ambulatorial conveniente quando o paciente estiver hemodinamicamente estável.

plasmática inicial da varfarina no estado de equilíbrio dinâmico da seguinte maneira:

$$C_{\text{estado de equilíbrio dinâmico}} = \frac{0{,}93 \times 5\ \text{mg}}{24\ \text{h} \times 0{,}192\ \text{L/h}} = 1{,}01\ \text{mg/L}$$

onde o valor de depuração de 0,192 L/hora é determinado a partir da meia-vida e do volume de distribuição do fármaco (ver Equações 3.9 e 3.10). Quando a depuração da varfarina foi reduzida pela adição de sulfametoxazol-trimetoprim e etanol, a concentração plasmática de varfarina no estado de equilíbrio dinâmico aumentou, atingindo níveis tóxicos.

Dose de Ataque

Após a administração de um fármaco por qualquer via, a concentração plasmática do fármaco aumenta inicialmente. A seguir, a distribuição do fármaco do compartimento vascular (sangüíneo) para os tecidos corporais resulta em diminuição da concentração sérica desse fármaco. A taxa e a extensão dessa redução são significativas para fármacos com altos volumes de distribuição. Se a dose administrada do fármaco não levar em consideração esse volume de distribuição, considerando apenas o volume sangüíneo, os níveis terapêuticos do fármaco não serão alcançados rapidamente. Com freqüência, são administradas doses iniciais (de ataque) de um fármaco para compensar sua distribuição nos tecidos. Essas doses podem ser muito mais altas do que as necessárias se o fármaco fosse retido no compartimento intravascular. As doses de ataque podem ser utilizadas para obter níveis terapêuticos do fármaco (isto é, níveis na concentração desejada no estado de equilíbrio dinâmico) com apenas uma ou duas doses do fármaco:

$$\text{Dose}_{\text{ataque}} = V_d \times C_{\text{estado de equilíbrio dinâmico}} \qquad \text{Equação 3.11}$$

onde V_d é o volume de distribuição e C é a concentração plasmática no estado de equilíbrio dinâmico desejada do fármaco.

A Dosagem Terapêutica

Faixa tóxica
Faixa terapêutica
Faixa subterapêutica
Concentração plasmática do fármaco
Primeira dose
Dias

B Dosagem Terapêutica com Dose de Ataque

Faixa tóxica
Faixa terapêutica
Faixa subterapêutica
Concentração plasmática do fármaco
Primeira dose
Dias

C Dosagem Tóxica

Faixa tóxica
Faixa terapêutica
Faixa subterapêutica
Concentração plasmática do fármaco
Primeira dose
Dias

D Dosagem Subterapêutica

Faixa tóxica
Faixa terapêutica
Faixa subterapêutica
Concentração plasmática do fármaco
Primeira dose
Dias

Fig. 3.11 Dosagens terapêuticas, subterapêuticas e tóxicas de um fármaco. Do ponto de vista clínico, as concentrações de um fármaco no plasma podem ser divididas em faixas subterapêuticas, terapêuticas e tóxicas. A maioria dos esquemas de dosagem de fármacos tem por objetivo manter o fármaco em concentrações dentro da faixa terapêutica (descrita como "janela terapêutica"). **A.** Tipicamente as primeiras doses de um fármaco são subterapêuticas até haver equilíbrio do fármaco na sua concentração no estado de equilíbrio dinâmico (são necessárias aproximadamente quatro meias-vidas de eliminação para atingir o estado de equilíbrio dinâmico). A dosagem apropriada do fármaco e a freqüência entre as doses resultam em níveis do fármaco em estado de equilíbrio dinâmico que são terapêuticos, e as concentrações máxima e mínima do fármaco permanecem dentro da janela terapêutica. **B.** Se a dose inicial (de ataque) for maior do que a dose de manutenção, o fármaco irá atingir concentrações terapêuticas mais rapidamente. A magnitude da dose de ataque é determinada pelo volume de distribuição do fármaco. **C.** As doses de manutenção excessivas ou uma maior freqüência de doses resultam em acúmulo e toxicidade do fármaco. **D.** As doses de manutenção ou a freqüência de doses insuficientes resultam em concentrações subterapêuticas do fármaco no estado de equilíbrio dinâmico. Em todos os quatro painéis, o fármaco é administrado uma vez ao dia, distribui-se muito rapidamente pelos vários compartimentos corporais e é eliminado de acordo com a cinética de primeira ordem.

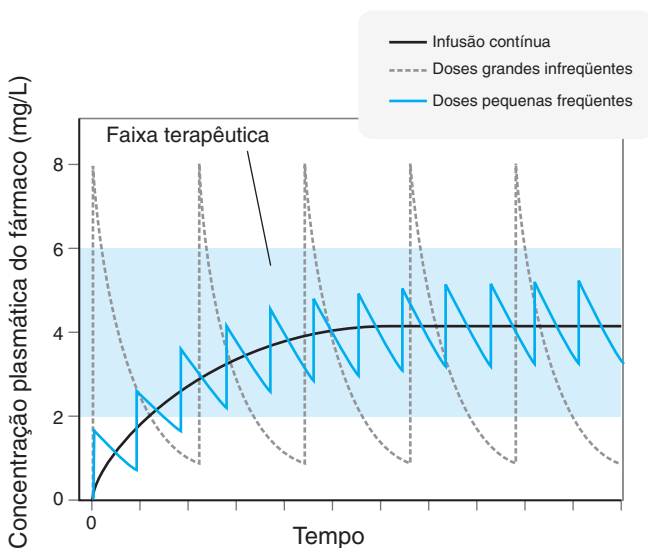



Fig. 3.12 As flutuações na concentração de um fármaco no estado de equilíbrio dinâmico dependem da freqüência entre as doses. Pode-se obter a mesma concentração plasmática média de um fármaco no estado de equilíbrio dinâmico com o uso de uma variedade de doses e intervalos entre as doses diferentes. No exemplo apresentado, a mesma quantidade total de um fármaco é administrada por três esquemas posológicos diferentes: infusão contínua, doses pequenas freqüentes e doses grandes infreqüentes. A curva contínua representa o efeito de uma infusão contínua do fármaco. A administração descontínua do fármaco resulta em flutuações acima e abaixo da curva de infusão contínua. Observe que todos os três esquemas posológicos apresentam a mesma concentração plasmática do fármaco de tempo médio no estado de equilíbrio dinâmico (4 mg/L), enquanto os esquemas descontínuos resultam em valores máximos e mínimos acima e abaixo da concentração-alvo do fármaco. Se esses valores máximos e mínimos estiverem acima ou abaixo dos limites da janela terapêutica (como no esquema de doses grandes infreqüentes), o desfecho clínico pode ser afetado adversamente. Por esse motivo, os esquemas com pequenas doses freqüentes são, em geral, mais eficazes e mais bem tolerados do que os esquemas de doses grandes infreqüentes. Todavia, essa preocupação deve ser ponderada com a conveniência dos esquemas de doses menos freqüentes (por exemplo, uma vez ao dia) (e a melhor aderência do paciente a esse esquema).

Na ausência de uma dose de ataque, são necessárias quatro a cinco meias-vidas de eliminação para que um fármaco atinja um equilíbrio entre a sua distribuição tecidual e a concentração plasmática. O uso de uma dose de ataque contorna esse processo, visto que proporciona uma quantidade suficiente do fármaco para atingir concentrações apropriadas (terapêuticas) do fármaco no sangue e nos tecidos depois da administração de apenas uma ou duas doses. Por exemplo, a lidocaína possui um volume de distribuição de 77 L em uma pessoa de 70 kg. Pressupondo a necessidade de uma concentração plasmática no estado de equilíbrio dinâmico de 3,5 mg/L para controlar as arritmias ventriculares, a dose de ataque apropriada de lidocaína para essa pessoa pode ser calculada da seguinte maneira:

$$\text{Dose}_{\text{ataque}} = 77\ \text{L} \times 3{,}5\ \text{mg/L} = 269{,}5\ \text{mg}$$

Dose de Manutenção

Uma vez alcançada a concentração plasmática do fármaco no estado de equilíbrio dinâmico, e uma vez estabelecido um equilíbrio entre as concentrações do fármaco nos tecidos e no plasma, as doses subseqüentes só precisam repor a quantidade de fármaco que é perdida através do metabolismo e da excreção. A dose de manutenção de um fármaco depende de sua depuração, de acordo com o princípio de que a *taxa de entrada = taxa de saída no estado de equilíbrio dinâmico:*

$$\text{Dose}_{\text{manutenção}} = \text{Depuração} \times C_{\substack{\text{estado de equilíbrio}\\ \text{dinâmico}}} \qquad \text{Equação 3.12}$$

A administração de uma dose maior do que a dose de manutenção calculada deverá fornecer um aporte do fármaco maior do que a sua depuração, podendo ocorrer acúmulo nos tecidos até atingir níveis tóxicos. No caso do Sr. W, a dose de manutenção calculada para a varfarina é a seguinte:

$$\begin{aligned}\text{Dose}_{\text{manutenção}} &= 0{,}192\ \text{L/h} \times 1{,}01\ \text{mg/L}\\ &= 0{,}194\ \text{mg/h} = 4{,}65\ \text{mg/dia}\end{aligned}$$

Por conseguinte, a dose de manutenção apropriada para o Sr. W é de 4,65 mg/dia. Como a biodisponibilidade da varfarina é de apenas 93%, o Sr. W deve tomar 5 mg/dia para manter uma concentração plasmática adequada no estado de equilíbrio dinâmico. (Observe também que, como a varfarina possui um baixo índice terapêutico, e a presença de níveis tóxicos do fármaco pode resultar em hemorragia potencialmente fatal, a atividade biológica da varfarina deve ser cuidadosamente monitorizada através de uma medida periódica da INR.)

No caso de um pequeno número de fármacos, a capacidade do corpo de eliminar o fármaco (por exemplo, através de metabolismo hepático) pode tornar-se saturada em níveis plasmáticos terapêuticos ou apenas ligeiramente supraterapêuticos do fármaco. Nesses casos, a cinética de eliminação do fármaco pode mudar de primeira ordem para a ordem zero (também denominada **cinética de saturação**; ver anteriormente). A administração contínua de um fármaco resulta em seu rápido acúmulo no plasma, e as concentrações do fármaco podem atingir níveis tóxicos (Fig. 3.13).

Fig. 3.13 Cinética de saturação e toxicidade dos fármacos. A eliminação dos fármacos segue tipicamente a cinética de primeira ordem de Michaelis-Menten, aumentando à medida que a concentração plasmática do fármaco aumenta. Com o uso de uma dose ótima, a concentração plasmática do fármaco no estado de equilíbrio dinâmico permanece dentro da faixa terapêutica (*curva inferior*). Entretanto, uma dose excessiva do fármaco pode saturar a capacidade do corpo de eliminar o fármaco, sobrepujando, por exemplo, o sistema hepático de enzimas do citocromo P450. Nesse caso, a taxa de eliminação do fármaco não aumenta com o aumento de sua concentração plasmática (isto é, a eliminação obedece mais a uma cinética de ordem zero do que a uma cinética de primeira ordem). A administração contínua do fármaco resulta em seu acúmulo, e a sua concentração plasmática pode atingir níveis tóxicos (*curva superior*).

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Este capítulo forneceu uma visão geral dos processos farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME). A compreensão dos fatores que determinam a capacidade de um fármaco de atuar em determinado paciente e da natureza mutável desses fatores com o decorrer de tempo é de suma importância para o uso seguro e eficaz da terapia farmacológica. É *importante considerar as equações-chave que governam as relações entre dose, depuração e concentração plasmática de um fármaco* (Quadro 3.6) quando devemos tomar decisões terapêuticas sobre esquemas farmacológicos.

No momento atual, a aplicabilidade clínica da farmacocinética baseia-se principalmente nos efeitos de fármacos que foram observados numa população de indivíduos. Entretanto, existem variações quase infinitas, tanto importantes quanto secundárias, e essas variações influenciam os efeitos da farmacoterapia. Por exemplo, são observadas diferenças bem definidas na farmacocinética entre indivíduos de diferentes idades, sexo, massa corporal, níveis de condicionamento físico, etnicidade, constituição genética e estados mórbidos. No caso de alguns fármacos, os progressos na sua monitorização terapêutica permitiram a determinação de suas concentrações plasmáticas em tempo real. A **farmacogenômica** realizou uma revolução ainda mais extraordinária na farmacocinética. Futuramente, a farmacoterapia poderá envolver a administração de fármacos especificamente desenvolvidos para o paciente que irá tomá-los. O conhecimento da constituição genômica de um paciente poderá permitir que as terapias farmacológicas explorem os

QUADRO 3.6 Resumo das Relações Farmacocinéticas Essenciais

Concentração inicial	=	$\dfrac{\text{Dose de ataque}}{\text{Volume de distribuição}}$
Concentração no estado de equilíbrio dinâmico	=	$\dfrac{\text{Fração absorvida} \times \text{Dose de manutenção}}{\text{Intervalo entre as doses} \times \text{Depuração}}$
Meia-vida de eliminação	=	$\dfrac{0{,}693 \times \text{Volume de distribuição}}{\text{Depuração}}$

pontos fortes e compensem fraquezas em inúmeras variáveis específicas do paciente. Esse tópico é discutido no Cap. 52.

Leituras Sugeridas

Godin DV. Pharmacokinetics: disposition and metabolism of drugs. In: Munson PL, ed. *Principles of pharmacology*. New York: Chapman & Hall; 1995. (*Um excelente texto de apresentação, esse capítulo aborda os vários aspectos da farmacocinética com muitos exemplos de fármacos específicos*.)

Pratt WB, Taylor P, eds. *Principles of drug action: the basis of pharmacology*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1990, Chapters 3 and 4. (*Esse texto apresenta, de forma abrangente, os princípios da farmacocinética e a farmacocinética em si*.)

4

Metabolismo dos Fármacos

Cullen Taniguchi e F. Peter Guengerich

Introdução
Caso
Locais de Metabolismo dos Fármacos
Vias de Metabolismo dos Fármacos
Reações de Oxidação/Redução
Reações de Conjugação/Hidrólise
Transporte dos Fármacos
Indução e Inibição
Metabólitos Ativos e Tóxicos
Fatores Individuais que Afetam o Metabolismo dos Fármacos
Farmacogenômica
Etnicidade e Polimorfismos Genéticos
Idade e Sexo
Dieta e Ambiente
Interações Medicamentosas Metabólicas
Doenças que Afetam o Metabolismo dos Fármacos
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Nossos tecidos são diariamente expostos a **xenobióticos** — substâncias estranhas que não são encontradas naturalmente no corpo. Os fármacos são, em sua maioria, xenobióticos que são utilizados para modular funções corporais com fins terapêuticos. Os fármacos e outras substâncias químicas ambientais que penetram no organismo são modificados por uma enorme variedade de enzimas. As transformações biológicas efetuadas por essas enzimas podem alterar o composto, tornando-o benéfico, prejudicial ou simplesmente ineficiente. Os processos pelos quais os fármacos são alterados por reações bioquímicas no corpo são designados, em seu conjunto, como **metabolismo** ou **biotransformação dos fármacos**.

O capítulo anterior introduziu a importância da depuração renal na farmacocinética dos fármacos. Embora as reações bioquímicas que modificam as drogas, convertendo-as em formas passíveis de excreção renal, constituam uma parte essencial do metabolismo dos fármacos, esse metabolismo abrange mais do que essa simples função. A biotransformação dos fármacos pode alterá-los de quatro maneiras importantes:

- Um *fármaco ativo* pode ser convertido em *fármaco inativo*.
- Um *fármaco ativo* pode ser convertido em um *metabólito ativo* ou *tóxico*.
- Um *pró-fármaco inativo* pode ser convertido em *fármaco ativo*.
- Um *fármaco não-excretável* pode ser convertido em *metabólito passível de excreção* (por exemplo, aumentando a depuração renal ou biliar).

Este capítulo descreve os principais processos de metabolismo dos fármacos. Após a apresentação do caso, o capítulo fornece uma visão geral dos locais de metabolismo dos fármacos, enfocando principalmente o fígado. A seguir, são discutidos os dois tipos principais de biotransformação, freqüentemente denominados **reações de fase I** e **de fase II**, embora a terminologia seja imprecisa e implique incorretamente uma ordem cronológica das reações. (Além disso, utiliza-se algumas vezes o termo "**fase III**" para descrever o processo de transporte dos fármacos, produzindo ainda mais confusão.) Neste capítulo, utilizaremos as expressões "oxidação/redução" e "conjugação/hidrólise" para descrever esses processos de modo mais acurado. Por fim, o capítulo termina com uma discussão dos fatores que podem resultar em diferenças no metabolismo dos fármacos entre diferentes indivíduos.

■ Caso

A Srta. B é uma mulher caucasiana de 32 anos de idade que, nos últimos 5 dias, vem se queixando de faringite e dificuldade na deglutição. O exame físico revela lesões brancas e cremosas sobre a língua, que são identificadas como candidíase oral, uma infecção fúngica. Seu histórico inclui atividade sexual com diversos parceiros, uso inconstante de preservativo e uso contínuo de anticoncepcionais orais durante os últimos 14 anos. O quadro sugere um diagnóstico de infecção pelo HIV-1, que é confirmado pela análise com reação em cadeia da polimerase (PCR). A Srta. B apresenta baixa contagem de células T CD4, e inicia-se imediatamente um esquema padrão de fármacos anti-HIV, que inclui o inibidor da protease, o saquinavir. A candidíase oral regride com um agente antifúngico tópico. A despeito da terapia agressiva, as contagens de células CD4 continuam a diminuir, e, vários meses depois, a paciente procura o médico com fadiga e tosse persistente. Um exame mais detalhado leva ao diagnóstico de tuberculose.

QUESTÕES

- **1.** Quais os fatores que um médico deveria considerar no planejamento de um esquema farmacológico para tratar tanto a tuberculose aguda quanto a doença subjacente por HIV dessa paciente?
- **2.** Um dos fármacos de primeira linha no tratamento da tuberculose é a rifampicina, que diminui a eficiência dos inibidores da protease do HIV. Qual o mecanismo envolvido nessa interação medicamentosa?
- **3.** A isoniazida é outro fármaco comumente utilizado no tratamento da tuberculose. Por que a origem étnica da Srta. B dá a seu médico motivo para se preocupar ao considerar o uso desse fármaco?

LOCAIS DE METABOLISMO DOS FÁRMACOS

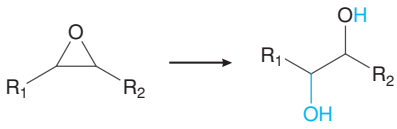
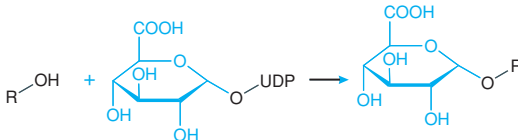
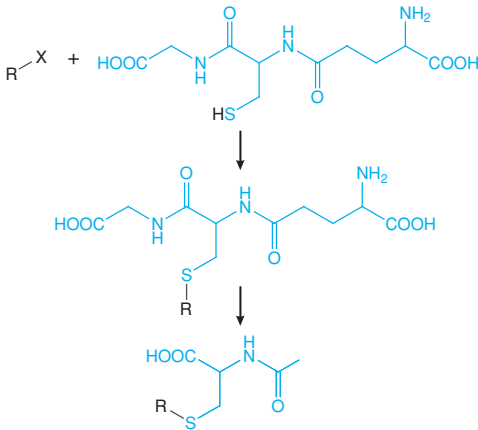
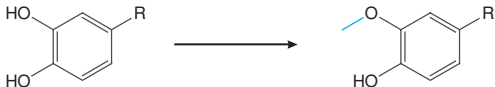
O fígado é o principal órgão de metabolismo dos fármacos. Esse fator evidencia-se proeminentemente no fenômeno conhecido como **efeito de primeira passagem**. Com freqüência, os fármacos administrados por via oral são absorvidos em sua forma inalterada pelo trato gastrintestinal (GI) e transportados diretamente até o fígado através da circulação porta (Fig. 4.1). Dessa maneira, o fígado tem a oportunidade de metabolizar os fármacos antes de alcançarem a circulação sistêmica e, portanto, antes de atingirem seus órgãos-alvo. É preciso considerar o efeito de primeira passagem quando se planejam esquemas posológicos, visto que, se o metabolismo hepático for extenso, a quantidade de fármaco que irá alcançar o tecido-alvo será muito menor do que a quantidade (dose) administrada por via oral (ver Cap. 3). Certos fármacos são inativados com tanta eficiência em sua primeira passagem pelo fígado que não podem ser administrados por via oral, devendo-se utilizar a via parenteral. Um desses fármacos é o agente antiarrítmico lidocaína, cuja biodisponibilidade é de apenas 3% quando administrada por via oral.

Embora o fígado seja, em termos quantitativos, o órgão mais importante no metabolismo dos fármacos, todos os tecidos do corpo são capazes de metabolizar, em certo grau, os fármacos. Os locais particularmente ativos incluem a pele, os pulmões, o trato gastrintestinal e os rins. O trato gastrintestinal merece uma menção especial, visto que esse órgão, à semelhança do fígado, pode contribuir para o efeito de primeira passagem através do metabolismo dos fármacos administrados por via oral antes que alcancem a circulação sistêmica.

Fig. 4.1 Circulação porta e efeito de primeira passagem. Os fármacos administrados por via oral (VO) são absorvidos pelo trato GI e, a seguir, liberados no fígado através da veia porta. Essa via permite ao fígado metabolizar os fármacos antes de alcançarem a circulação sistêmica, um processo responsável pelo **efeito de primeira passagem**. Por outro lado, os fármacos administrados por via intravenosa (IV), transdérmica ou subcutânea penetram diretamente na circulação sistêmica e podem atingir seus órgãos-alvo antes de sofrer modificação hepática. O efeito de primeira passagem possui implicações importantes para a biodisponibilidade; a formulação oral de um fármaco que sofre extenso metabolismo de primeira passagem deve ser administrada numa dose muito maior do que a formulação IV equivalente do mesmo fármaco.

VIAS DE METABOLISMO DOS FÁRMACOS

Os fármacos e outros xenobióticos sofrem biotransformação antes de sua excreção pelo corpo. Muitos produtos farmacêuticos são lipofílicos, o que permite ao fármaco atravessar as membranas celulares, como aquelas encontradas na mucosa intestinal ou no tecido-alvo. Infelizmente, a mesma propriedade química que aumenta a biodisponibilidade dos fármacos também pode dificultar a sua excreção renal, visto que a depuração pelo rim exige que esses fármacos se tornem mais hidrofílicos, de modo que possam ser dissolvidos na urina aquosa. Por conseguinte, as reações de biotransformação freqüentemente aumentam a hidrofilicidade dos compostos para torná-los mais passíveis de excreção renal.

As reações de biotransformação são classicamente divididas em dois tipos: as reações de oxidação/redução (fase I) e de conjugação/hidrólise (fase II). Tipicamente, as reações de oxidação transformam o fármaco em metabólitos mais hidrofílicos pela adição ou exposição de grupos funcionais polares, como grupos hidroxila (-OH), tiol (-SH) ou amina ($-NH_2$) (Quadro 4.1). Com freqüência, esses metabólitos são farmacologicamente inativos e podem ser secretados sem qualquer modificação adicional. Entretanto, alguns produtos de reações de oxidação e de redução necessitam de modificações adicionais antes de serem excretados. As reações de conjugação (fase II) modificam os

QUADRO 4.1 Reações de Oxidação e Redução

CLASSE DE REAÇÃO	FÓRMULA ESTRUTURAL	FÁRMACOS REPRESENTATIVOS
I. Oxidações dependentes do citocromo P450		
1. Hidroxilação Alifática		Barbitúricos Digitoxina Ciclosporina
2. Hidroxilação Aromática		Propranolol Fenitoína
3. N-Desalquilação		Metanfetamina Lidocaína
4. O-Desalquilação		Codeína
5. S-Oxidação		Fenotiazina Cimetidina
6. N-Oxidação		Quinidina
7. Dessulfuração		Tiopental
8. Formação de Epóxido		Carbamazepina
II. Oxidações Independentes do Citocromo P450		
1. Desidrogenação dos Álcoois/ Desidrogenação dos Aldeídos		Etanol Piridoxina
2. Desaminação Oxidativa		Histamina Norepinefrina
3. Descarboxilação		Levodopa
III. Reduções		
1. Redução Nitro		Nitrofurantoína Cloranfenicol
2. Desalogenação		Halotano Cloranfenicol
3. Redução Carbonil		Metadona Naloxona

compostos através da ligação de grupos hidrofílicos, como o ácido glicurônico, criando conjugados mais polares (Quadro 4.2). É importante assinalar que essas reações de conjugação ocorrem independentemente das reações de oxidação/redução e que as enzimas envolvidas nas reações de oxidação/redução e de conjugação/hidrólise freqüentemente competem pelos substratos.

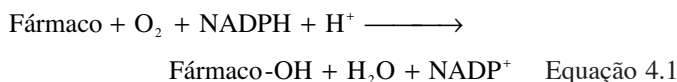
QUADRO 4.2 Reações de Hidrólise e de Conjugação

CLASSE DE REAÇÃO	FÓRMULA ESTRUTURAL	FÁRMACOS REPRESENTATIVOS
I. Hidrólise		
1. Hidrólise de Éster		Procaína Aspirina Succinilcolina
2. Hidrólise de Amida		Procainamida Lidocaína Indometacina
3. Hidrólise de Epóxido		Carbamazepina (metabólito epóxido)
II. Conjugação		
1. Glicuronidação		Diazepam Digoxina Ezetimibe
2. Acetilação		Isoniazida Sulfonamidas
3. Conjugação com Glicina		Ácido salicílico
4. Conjugação com Sulfato		Estrona Metildopa
5. Conjugação com Glutationa (e processamento a ácidos mercaptúricos)		Ácido etacrínico Ácido dicloroacético Acetaminofeno (metabólito) Clorambucil
6. N-Metilação		Metadona Norepinefrina
7. O-Metilação		Catecolaminas
8. S-Metilação		Tiopurinas

REAÇÕES DE OXIDAÇÃO/REDUÇÃO

As reações de oxidação envolvem enzimas associadas a membranas, que são expressas no retículo endoplasmático (RE) dos hepatócitos e, em menor grau, das células de outros tecidos. As enzimas que catalisam essas reações de fase I são tipicamente oxidases; essas enzimas são, em sua maioria, **hemoproteínas monooxigenases** da classe do **citocromo P450**. As enzimas P450 (algumas vezes abreviadas por CYP) são também conhecidas como oxidases de função mista microssômicas. Essas enzimas estão envolvidas no metabolismo de cerca de 75% de todos os fármacos atualmente utilizados. (O termo P450 refere-se à característica de pico de absorção em 450 nm dessas hemoproteínas quando se ligam ao monóxido de carbono.)

O resultado final de uma reação de oxidação que depende do citocromo P450 é o seguinte:

$$\text{Fármaco} + O_2 + \text{NADPH} + H^+ \longrightarrow \text{Fármaco-OH} + H_2O + \text{NADP}^+ \quad \text{Equação 4.1}$$

A reação prossegue quando o fármaco liga-se ao citocromo P450 oxidado (Fe^{3+}), formando um complexo que, a seguir, é reduzido através de duas etapas de oxidação/redução seqüenciais, conforme delineado na Fig. 4.2A. O fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídio (NADPH) é o doador dos elétrons em ambas as etapas, através de uma flavoproteína redutase. Na primeira etapa, o elétron doado reduz o complexo citocromo P450–fármaco. Na segunda etapa, o elétron reduz o oxigênio molecular, formando um complexo de oxigênio ativado–citocromo P450–fármaco. Por fim, à medida que o complexo torna-se mais ativo através de rearranjo, o átomo de oxigênio reativo é transferido para o fármaco, resultando na formação do produto oxidado do fármaco, com reciclagem do citocromo P450 oxidado no processo. O mecanismo dessas reações está ilustrado na Fig. 4.2B.

As oxidases hepáticas do citocromo P450 exibem, em sua maioria, uma ampla especificidade de substrato (Quadro 4.1). Isso se deve, em parte, ao oxigênio ativado do complexo, que é um poderoso agente oxidante capaz de reagir com uma variedade de substratos. Os nomes das enzimas do citocromo P450 são algumas vezes formados pelo "P450", seguido do número da família de enzimas P450, letra maiúscula da subfamília e um número adicional para identificar a enzima específica (por exemplo, P450 3A4). Muitas das enzimas P450 exibem especificidades parcialmente superpostas que, em seu conjunto, permitem ao fígado reconhecer e metabolizar uma ampla série de xenobióticos.

Em seu conjunto, as reações mediadas pelo P450 respondem por mais de 95% das biotransformações oxidativas. Outras vias também podem oxidar moléculas lipofílicas. Um exemplo pertinente de uma via oxidativa não-P450 é a via da **álcool desidrogenase**, que oxida os álcoois a seus derivados aldeído como parte do processo global de excreção. Essas enzimas constituem a base da toxicidade do metanol. O metanol é oxidado pela álcool desidrogenase a formaldeído, que causa considerável dano a alguns tecidos. O nervo óptico mostrase particularmente sensível ao formaldeído, e a toxicidade do metanol pode causar cegueira.

Outra enzima não-P450 importante é a **monoamina oxidase** (**MAO.**) Essa enzima é responsável pela oxidação de compostos endógenos que contêm amina, como as catecolaminas e a tiramina (ver Cap. 9), e de alguns xenobióticos, incluindo fármacos.

REAÇÕES DE CONJUGAÇÃO/HIDRÓLISE

As reações de conjugação e de hidrólise proporcionam um segundo conjunto de mecanismos destinados a modificar os compostos para sua excreção (Fig. 4.3). Embora a hidrólise de fármacos que contêm éster e amida seja algumas vezes incluída entre as reações de fase I (na antiga terminologia), a bioquímica da hidrólise está mais estreitamente relacionada com a conjugação do que com a oxidação/redução. Os substratos dessas reações incluem tanto metabólitos de reações de oxidação (por exemplo, epóxidos) quanto compostos que já contêm grupos químicos apropriados para conjugação, como hidroxila (-OH), amina (-NH_2) ou carboxila (-COOH). Esses substratos são acoplados a metabólitos endógenos (por exemplo, ácido glicurônico e seus derivados, ácido sulfúrico, ácido acético, aminoácidos e o tripeptídio glutationa) por enzimas de transferência, em reações que freqüentemente envolvem intermediários de alta energia (Quadro 4.2). As enzimas de conjugação e de hidrólise localizam-se tanto no citosol quanto no retículo endoplasmático dos hepatócitos (e de outros tecidos). Na maioria dos casos, o processo de conjugação torna o fármaco mais polar. Praticamente todos os produtos conjugados são farmacologicamente inativos, com algumas exceções importantes (por exemplo, glicuronídio de morfina).

Algumas reações de conjugação são clinicamente importantes no caso dos recém-nascidos, que ainda não desenvolveram totalmente a capacidade de realizar esse conjunto de reações. A UDP-glicuronil transferase (UDPGT) é responsável pela conjugação da bilirrubina no fígado, facilitando a sua excreção. A deficiência congênita dessa enzima por ocasião do nascimento faz com que o lactente corra risco de desenvolver icterícia neonatal, que resulta da elevação dos níveis séricos de bilirrubina não-conjugada. A icterícia neonatal representa um problema, visto que recém-nascidos não apenas apresentam uma atividade subdesenvolvida dessa enzima, como também uma barreira hematoencefálica ainda não desenvolvida. A bilirrubina não-conjugada, que é insolúvel em água e muito lipofílica, liga-se facilmente ao cérebro desprotegido do recém-nascido e tem a capacidade de provocar lesão significativa do sistema nervoso central. Essa condição patológica é conhecida como encefalopatia por bilirrubina, ou ***kernicterus***. Os tratamentos profiláticos para o *kernicterus* incluem: (1) fototerapia com luz de 450 nm, que converte a bilirrubina em um isômero que é mais rapidamente excretado, e (2) administração do barbitúrico fenobarbital, que induz a UDPGT, reduzindo, assim, os níveis séricos de bilirrubina não-conjugada.

É importante assinalar que as reações de conjugação e de hidrólise não constituem, necessariamente, a última etapa de biotransformação. Como a conjugação desses componentes altamente polares ocorre no interior da célula, eles freqüentemente precisam atravessar as membranas celulares por transporte ativo para serem excretados. (Pode ocorrer também transporte ativo do fármaco original.) Além disso, alguns produtos de conjugação podem sofrer metabolismo adicional.

TRANSPORTE DOS FÁRMACOS

Embora muitos fármacos sejam lipofílicos o suficiente para atravessar passivamente as membranas celulares, sabe-se, hoje em dia, que muitos fármacos também precisam ser transportados ativamente para o interior das células. Esse fato possui conseqüências significativas para a biodisponibilidade oral (transporte nos enterócitos ou excreção ativa na luz intestinal), para o metabolismo hepático (transporte nos hepatóci-

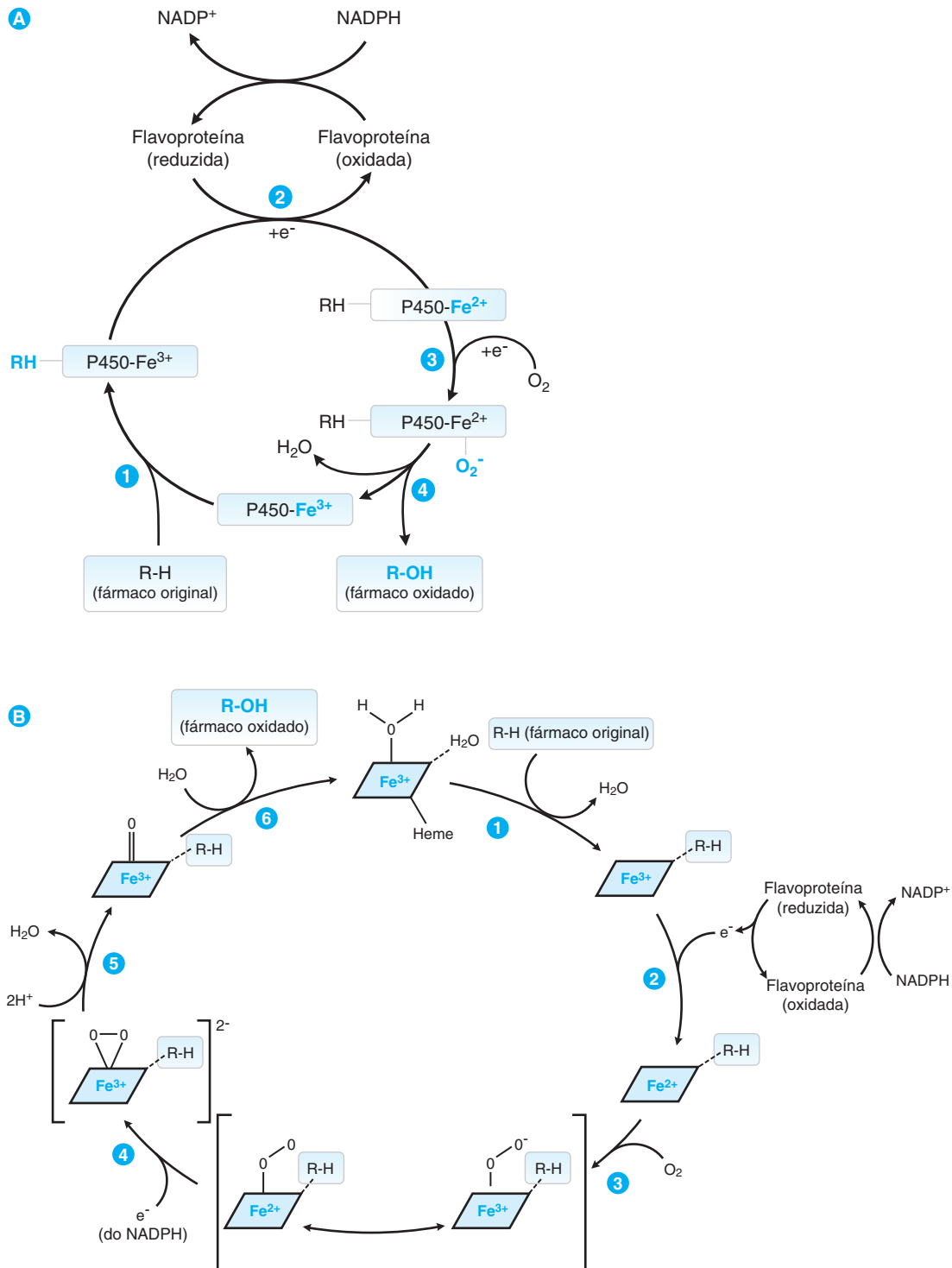



Fig. 4.2 Oxidação de fármacos mediada pelo citocromo P450. Muitas reações de metabolismo dos fármacos envolvem um sistema de enzimas microssômicas hepáticas P450, que catalisam a oxidação dos fármacos. **A.** De modo global, a reação envolve uma série de etapas de oxidação/redução, em que a fração da enzima P450 que contém ferro atua como transportadora de elétrons para transferir elétrons do NADPH para o oxigênio molecular. A seguir, o oxigênio reduzido é transferido para o fármaco, resultando em um grupo -OH adicional sobre o fármaco oxidado (por esse motivo, as enzimas P450 são algumas vezes designadas, de modo coloquial, como "pistolas de oxigênio" ou até mesmo "maçarico da natureza"). A adição do grupo -OH resulta em aumento da hidrofilicidade do fármaco e taxa aumentada de sua excreção. **B.** O mecanismo detalhado da reação P450 pode ser dividido em seis etapas: (1) o fármaco forma um complexo com o citocromo P450 oxidado; (2) o NADPH doa um elétron à flavoproteína redutase, que reduz o complexo P450-fármaco; (3 e 4) o oxigênio une-se ao complexo, e o NADPH doa outro elétron, criando o complexo oxigênio ativado-P450-substrato; (5) o ferro é oxidado, com perda de água; e (6) ocorre formação do produto oxidado do fármaco. Existem numerosas enzimas P450, e cada uma delas possui uma especificidade ligeiramente diferente para substratos (como fármacos). Cinco das enzimas P450 humanas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4) são responsáveis por cerca de 95% do metabolismo oxidativo dos fármacos.

tos para metabolismo enzimático e excreção na bile) e para a depuração renal (transporte nas células tubulares proximais e excreção na luz tubular). Esses processos são mediados por diversas moléculas importantes. A **proteína de resistência a múltiplos fármacos 1** (**MDR1**, *multidrug resistance protein 1*) ou a **P-glicoproteína**, que é um membro da família ABC de

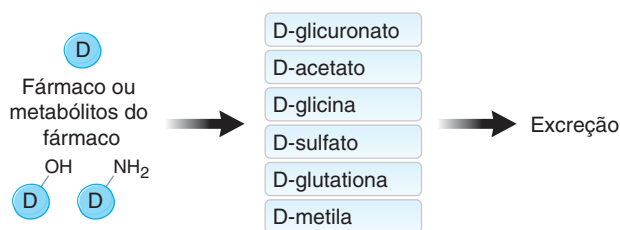



Fig. 4.3 Reações de conjugação. Nessas reações, um fármaco (representado por D) ou metabólitos desse fármaco (representados por D-OH e D-NH_2) são conjugados a um componente endógeno. O ácido glicurônico, um açúcar, é o grupo mais comum que é conjugado a fármacos, porém as conjugações com acetato, glicina, sulfato, glutationa e grupos metila também são comuns. A adição de um desses componentes torna o metabólito do fármaco mais hidrofílico e, com freqüência, aumenta a excreção do fármaco. (A metilação é uma exceção importante, visto que não aumenta a hidrofilicidade dos fármacos.) Os mecanismos de transporte também desempenham um importante papel na eliminação de fármacos e seus metabólitos.

transportadores de efluxo, transporta ativamente compostos de volta à luz intestinal. Esse processo limita a biodisponibilidade oral de vários fármacos importantes, incluindo a digoxina e os inibidores da protease do HIV-1. Com freqüência, o metabolismo dos fármacos na circulação porta (isto é, efeito de primeira passagem) exige o transporte de compostos nos hepatócitos através da família de proteínas do **polipeptídio transportador de ânions orgânicos** (**OATP**, *organic anion transporting polypeptide*) e **transportador de cátions orgânicos** (**OCT**, *organic cation transporter*). Esses transportadores exibem importância particular no metabolismo de vários inibidores da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) (estatinas), que são utilizados no tratamento da hipercolesterolemia. Por exemplo, o metabolismo do inibidor da HMG-CoA redutase, a pravastatina, depende do transportador OATP1B1, que transporta o fármaco nos hepatócitos. Acredita-se que a captação do fármaco nos hepatócitos através do OATP1B1 seja a etapa que limita a velocidade no processo de depuração da pravastatina. A captação da pravastatina em sua primeira passagem pelo fígado também representa uma vantagem potencial, visto que mantém o fármaco fora da circulação sistêmica, a partir da qual poderia ser captado pelas células musculares, causando efeitos tóxicos, como rabdomiólise. A família de transportadores do **transportador de ânions orgânicos** (**OAT,** *organic anion transporter*) é responsável pela excreção renal de numerosos fármacos aniônicos de importância clínica, como antibióticos β-lactâmicos, antiinflamatórios não-esteróides (AINE) e análogos nucleosídicos antivirais.

INDUÇÃO E INIBIÇÃO

O uso do fenobarbital para evitar a ocorrência de icterícia neonatal demonstra que o metabolismo dos fármacos pode ser influenciado pelos níveis de expressão das enzimas envolvidas no metabolismo dos fármacos. Embora algumas enzimas P450 sejam constitutivamente ativas, outras podem ser **induzidas** ou **inibidas** por diferentes compostos. A indução ou a inibição podem ser incidentais (um efeito colateral de um fármaco) ou deliberadas (o efeito desejado da terapia).

O principal mecanismo de indução das enzimas P450 consiste em aumento da expressão da enzima através de um aumento da transcrição e tradução ou diminuição de sua degradação. Tipicamente, a indução das enzimas P450 ocorre através de aumento da transcrição. Fármacos, poluentes ambientais, substâncias químicas industriais ou até mesmo produtos alimentícios podem penetrar nos hepatócitos e ligar-se a vários receptores de xenobióticos diferentes, incluindo receptor de pregnano X (PXR), o receptor de androstano constitutivamente ativo (CAR) ou o receptor de aril hidrocarbonetos (AhR) (Fig. 4.4). Os receptores de xenobióticos funcionam de modo semelhante aos receptores de hormônios nucleares; a ligação de um composto xenobiótico ativa o receptor, permitindo sua translocação para o núcleo e ligação aos promotores de várias enzimas de biotransformação.

A indução das enzimas P450 tem múltiplas conseqüências. *Em primeiro lugar*, o fármaco pode aumentar o seu próprio metabolismo. Por exemplo, a carbamazepina, um agente antiepiléptico, não apenas induz a 3A4 do P450, como também é metabolizada por essa enzima. Por conseguinte, a carbamazepina acelera o seu próprio metabolismo através da indução de 3A4 do P450. *Em segundo lugar*, um fármaco pode aumentar o metabolismo de outro fármaco co-administrado. Por exemplo, a 3A4 do P450 é responsável pelo metabolismo de mais de 50% de todos os fármacos clinicamente prescritos. Se um fármaco desse tipo for co-administrado com a carbamazepina, seu metabolismo também é aumentado. Essa situação pode ser problemática, visto que o aumento da atividade da 3A4 do P450 pode reduzir as concentrações do fármaco abaixo de seus níveis terapêuticos se forem administradas doses convencionais desses fármacos. No caso da Srta. B, a administração de rifampicina juntamente com a terapia anti-HIV pode ser prejudicial, visto que a rifampicina induz a 3A4 do P450, aumentando, assim, o metabolismo de inibidores da protease, como o saquinavir. *Em terceiro lugar*, a indução das enzimas do P450 ou de algumas das outras enzimas de biotransformação pode resultar na produção de níveis tóxicos dos metabólitos reativos dos fármacos, resultando em lesão tecidual ou outros efeitos colaterais.

Assim como certos compostos podem induzir as enzimas P450, outros são capazes de inibir essas enzimas. *Uma importante conseqüência da inibição de enzimas consiste na redução do metabolismo dos fármacos que são metabolizados pela enzima inibida*. Essa inibição pode fazer com que os níveis do fármaco alcancem concentrações tóxicas e também pode prolongar a presença do fármaco ativo no corpo.

A inibição enzimática pode ser obtida de várias maneiras diferentes (Fig. 4.4). Por exemplo, o cetoconazol, um agente antifúngico amplamente utilizado, apresenta um nitrogênio que se liga ao ferro hêmico no sítio ativo das enzimas P450; essa ligação impede o metabolismo de fármacos co-administrados por inibição competitiva. Um exemplo de inibição irreversível é o cecobarbital, um barbitúrico que alquila e inativa permanentemente o complexo P450. Em certas ocasiões, a inibição das enzimas P450 pode ser utilizada com vantagem terapêutica: por exemplo, o lopinavir, um inibidor da protease, não consegue atingir níveis terapêuticos quando utilizado como agente único, em virtude de seu extenso metabolismo de primeira passagem; entretanto, a co-administração do lopinavir com o inibidor da 3A4 do P450, o ritonavir (que também é um inibidor da protease), permite ao lopinavir atingir concentrações terapêuticas.

Os transportadores de fármacos também podem ser induzidos ou inibidos por outros fármacos. Assim, por exemplo, os antibióticos macrolídios podem inibir o MDR1, e essa inibição pode levar a níveis séricos elevados de fármacos, como a digoxina, que são excretados pelo MDR1. O MDR1 também é regulado ao nível da transcrição pelo PXR. Em conseqüência, os fármacos que induzem a supra-regulação das enzimas P450 através da via do PXR (por exemplo, 3A4 do P450) aumentam concomitantemente a transcrição do transportador de fármacos, MDR1.

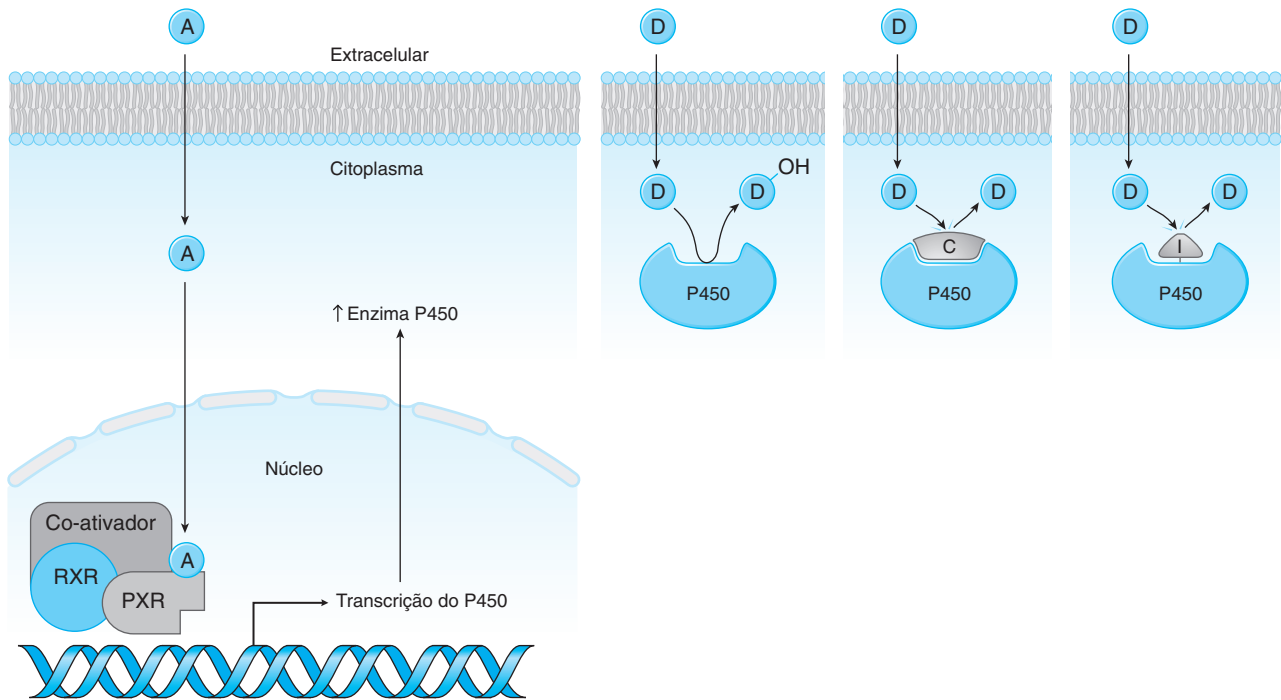



Fig. 4.4 Conceitualização da indução e inibição do P450. Os fármacos podem tanto induzir a expressão quanto inibir a atividade das enzimas P450. Alguns fármacos são capazes de induzir a síntese de enzimas P450 (*painel da esquerda*). Nesse exemplo, o fármaco A ativa o receptor de pregnano X (PXR), que sofre heterodimerização com o receptor de retinóides (RXR) e forma um complexo com co-ativadores, dando início à transcrição da enzima P450. Pode ocorrer também indução através do receptor de androstano constitutivamente ativo (CAR) ou do receptor de aril hidrocarboneto (AhR) (*não indicado*). O fármaco D penetra na célula e é hidroxilado por uma enzima P450 (*painel da direita*). A enzima P450 pode ser inibida por um segundo fármaco que atua como inibidor competitivo (fármaco C) ou como inibidor irreversível (fármaco I). O mecanismo pelo qual um fármaco inibe as enzimas P450 não é necessariamente previsível com base na estrutura química do fármaco; o mecanismo só pode ser determinado experimentalmente. Além disso, os metabólitos dos fármacos A, C e I podem desempenhar um papel na indução e na inibição das enzimas (*não indicados*).

O Quadro 4.3 fornece uma lista detalhada de compostos passíveis de inibir ou de induzir as enzimas P450 comuns.

METABÓLITOS ATIVOS E TÓXICOS

O conhecimento das vias pelas quais os agentes terapêuticos são metabolizados pode afetar a escolha do fármaco prescrito para determinada situação clínica. Isso se aplica tanto à situação em que o metabólito é ativo, quando o agente administrado pode atuar como **pró-fármaco**, quanto à situação em que o fármaco possui **metabólitos tóxicos** (ver Cap. 5).

Os pró-fármacos são compostos inativos que são metabolizados pelo corpo a suas formas terapêuticas ativas. Um exemplo de pró-fármaco é fornecido pelo **tamoxifeno**, um antagonista seletivo dos receptores de estrogênio; esse fármaco tem pouca atividade até sofrer hidroxilação, produzindo 4-hidroxitamoxifeno, um metabólito que é 30 a 100 vezes mais ativo do que o composto original. Outro exemplo é o antagonista dos receptores de angiotensina II, o **losartan**; a potência desse fármaco aumenta 10 vezes com a oxidação de seu grupo álcool a ácido carboxílico pela 2C9 do P450.

A estratégia de ativação seletiva de pró-fármacos pode ser utilizada com benefícios terapêuticos na quimioterapia do câncer. Um exemplo dessa estratégia consiste no uso de **mitomicina C**, um composto de ocorrência natural, que é ativado a um poderoso agente alquilante do DNA após ser *reduzido* por várias enzimas, incluindo uma *redutase* do citocromo P450. A mitomicina C mata seletivamente as células cancerosas hipóxicas na parte central de tumores sólidos, visto que: (1) essas células apresentam níveis elevados da redutase do citocromo P450, que ativa a mitomicina C; e (2) a reoxidação do fármaco é inibida em condições hipóxicas.

Outros exemplos de metabólitos tóxicos, incluindo o caso importante do **acetaminofeno**, são discutidos no Cap. 5.

FATORES INDIVIDUAIS QUE AFETAM O METABOLISMO DOS FÁRMACOS

Por diversas razões, as velocidades das reações de biotransformação podem variar acentuadamente de uma pessoa para outra. Entre esses fatores, os mais importantes são discutidos a seguir.

FARMACOGENÔMICA

Os efeitos da variabilidade genética sobre o metabolismo dos fármacos constituem uma importante parte da nova ciência da farmacogenômica (ver Cap. 52). Certas populações exibem polimorfismos ou mutações em uma ou mais enzimas envolvidas no metabolismo dos fármacos, modificando a velocidade de algumas dessas reações e eliminando outras por completo. Essas diferenças farmacogenéticas devem ser consideradas nas tomadas de decisões terapêuticas e na dosagem dos fármacos.

Por exemplo, um em cada 2.000 caucasianos é portador de uma alteração genética na enzima plasmática colinesterase, que metaboliza um relaxante muscular, a succinilcolina (entre outras funções). Essa forma alterada da enzima apresenta uma redução de afinidade pela succinilcolina de cerca de 1.000

QUADRO 4.3 Alguns Substratos, Indutores e Inibidores Farmacológicos das Enzimas do Citocromo P450

ENZIMA P450	SUBSTRATOS	INIBIDORES	INDUTORES
3A4 do P450	**Agentes anti-HIV**	**Agentes antifúngicos (azólicos)**	**Agentes anti-HIV**
	Indinavir	Cetoconazol	Efavirenz
	Nelfinavir	Itraconazol	Nevirapina
	Ritonavir	**Agentes anti-HIV**	**Antiepilépticos**
	Saquinavir	Delavirdina	Carbamazepina
	Antibióticos macrolídios	Indinavir	Fenitoína
	Claritromicina	Ritonavir	Fenobarbital
	Eritromicina	Saquinavir	Oxcarbazepina
	Benzodiazepínicos	**Antibióticos macrolídios**	**Rifamicinas**
	Alprazolam	Claritromicina	Rifabutina
	Midazolam	Eritromicina	Rifampina
	Triazolam	Troleandomicina (não azitromicina)	Rifapentina
	Bloqueadores dos canais do cálcio	**Bloqueadores dos canais de cálcio**	**Outros**
	Diltiazem	Diltiazem	Erva-de-são-joão
	Felodipina	Verapamil	
	Nifedipina	**Outros**	
	Verapamil	Cimetidina	
	Estatinas	Mifepristona	
	Atorvastatina	Nefazodona	
	Lovastatina	Norfloxacina	
	Imunossupressores	Suco de toranja (*grapefruit*)	
	Ciclosporina		
	Tacrolimus		
	Outros		
	Loratadina		
	Losartan		
	Quinidina		
	Sildenafil		
2D6 do P450	**Agentes antiarrítmicos**	**Agentes antiarrítmicos**	**Nenhum identificado**
	Flecainida	Amiodarona	
	Mexiletina	Quinidina	
	Propafenona	**Antidepressivos**	
	Antagonistas β	Clomipramina	
	Alprenolol	**Antipsicóticos**	
	Bufuralol	Haloperidol	
	Carvedilol	**Inibidores da recaptação de 5-HT**	
	Metoprolol	Fluoxetina	
	Pembutolol	Paroxetina	
	Propranolol		
	Timolol		
	Antidepressivos		
	Amitriptilina		
	Clomipramina		
	Desipramina		
	Imipramina		
	Nortriptilina		
	Antipsicóticos		
	Haloperidol		
	Perfenazina		
	Risperidona		
	Venlafaxina		
	Inibidores da recaptação de 5-HT		
	Fluoxetina		
	Paroxetina		

(*Continua*)

QUADRO 4.3 Alguns Substratos, Indutores e Inibidores Farmacológicos das Enzimas do Citocromo P450 (*continuação*)

ENZIMA P450	SUBSTRATOS	INIBIDORES	INDUTORES
	Opióides		
	Codeína		
	Dextrometorfano		
2C19 do P450	**Antidepressivos**	**Inibidores da bomba de prótons**	Noretindrona
	Clomipramina	Omeprazol	Prednisona
	Imipramina	**Outros**	Rifampina
	Inibidores da bomba de prótons	Fluoxetina	
	Lansoprazol	Ritonavir	
	Omeprazol	Sertralina	
	Pantoprazol		
	Outros		
	Propranolol		
	R-varfarina		
2C9 do P450	**Agentes antiinflamatórios não-esteróides (AINE)**	**Agentes antifúngicos (azólicos)**	Rifampina
		Fluconazol	Secobarbital
		Miconazol	
	Ibuprofeno	**Outros**	
	Suprofeno	Amiodarona	
	Antagonistas do receptor de angiotensina II	Fenilbutazona	
	Irbesartan		
	Losartan		
	Outros		
	S-varfarina		
	Tamoxifeno		
2E1 do P450	**Anestésicos gerais**	Dissulfiram	Etanol
	Enflurano		Isoniazida
	Halotano		
	Isoflurano		
	Metoxiflurano		
	Sevoflurano		
	Outros		
	Acetaminofeno		
	Etanol		
1A2 do P450	**Antidepressivos**	**Quinolonas**	Carne grelhada no carvão
	Amitriptilina	Ciprofloxacino	Fenobarbital
	Clomipramina	Enoxacino	Insulina
	Clozapina	Norfloxacino	Omeprazol
	Imipramina	Ofloxacino	Rifampina
	Outros	**Outros**	Tabaco
	R-varfarina	Fluvoxamina	Vegetais da família das crucíferas
	Tacrina		

vezes, resultando em eliminação mais lenta e em circulação prolongada do fármaco ativo. Caso seja alcançada uma concentração plasmática de succinilcolina suficientemente alta, podem ocorrer paralisia respiratória e morte, a não ser que o paciente receba suporte com respiração artificial até que ocorra a depuração do fármaco.

Pode-se observar uma situação semelhante com a isoniazida, um dos fármacos considerados no tratamento da tuberculose da Srta. B. A variabilidade genética, na forma de traço autossômico recessivo disseminado, que resulta em diminuição da síntese de uma enzima, leva a um retardo do metabolismo desse fármaco em certos subgrupos da população dos Estados Unidos. A enzima em questão é a *N*-acetiltransferase, que inativa a isoniazida por uma reação de acetilação (conjugação). O fenótipo de "acetilador lento" é expresso em 45% dos indivíduos brancos e negros nos Estados Unidos e por alguns europeus que vivem em altas latitudes norte. O fenótipo de "acetilador rápido" é encontrado em mais de 90% dos asiáticos e nos inuítes dos Estados Unidos. Os níveis sangüíneos de isoniazida estão quatro a seis vezes mais elevados nos acetiladores lentos do que nos acetiladores rápidos. Além disso, como o fármaco livre atua como inibidor das enzimas P450, os acetiladores lentos estão mais sujeitos a interações medicamentosas adversas. Caso a Srta. B expresse o fenótipo de acetilador lento, e a sua dose

de isoniazida não for diminuída com base nesse fato, a adição de isoniazida a seu esquema posológico pode potencialmente ter um efeito tóxico.

ETNICIDADE E POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Alguns aspectos genéticos da etnicidade afetam o metabolismo dos fármacos. Em particular, as diferenças observadas nas ações de fármacos entre etnicidades têm sido atribuídas a polimorfismos em genes específicos. Por exemplo, a 2D6 do P450 é funcionalmente inativa em 8% dos caucasianos, porém em apenas 1% dos asiáticos. Além disso, os afro-americanos exibem uma alta freqüência de um alelo 2D6 do P450, que codifica uma enzima com atividade diminuída. Essas observações são clinicamente relevantes, visto que a 2D6 do P450 é responsável pelo metabolismo oxidativo de cerca de 20% dos fármacos — incluindo muitos antagonistas β e antidepressivos tricíclicos — e pela conversão da codeína em morfina.

Em alguns casos, um polimorfismo no gene-alvo constitui a base de diferenças étnicas observadas na ação de determinados fármacos. A atividade da enzima epóxido de vitamina K redutase (VKORC1), que constitui o alvo do anticoagulante varfarina, é afetada por polimorfismos de nucleotídios simples (SNP), que tornam um indivíduo mais ou menos sensível à varfarina e que determinam a administração de doses mais baixas ou mais altas do fármaco, respectivamente. Em um estudo, foi constatado que certas populações asiático-americanas apresentavam haplótipos (combinações herdadas de diferenças de bases/SNP individuais) associados a uma sensibilidade aumentada à varfarina, enquanto populações afro-americanas exibiam haplótipos associados a um aumento da resistência à varfarina. Talvez o exemplo mais proeminente de terapia baseada em polimorfismo genético seja a associação de dinitrato de isossorbida e hidralazina em dose fixa (também conhecida como BiDil). Foi relatado que essa associação de vasodilatadores produz uma redução de 43% na taxa de mortalidade de afro-americanos com insuficiência cardíaca. Embora a base bioquímica nesse efeito não seja conhecida, esses dados clínicos demonstram que os polimorfismos genéticos podem representar uma consideração essencial na escolha do tratamento e das doses de um fármaco.

IDADE E SEXO

O metabolismo dos fármacos também pode diferir entre indivíduos como resultado de diferenças de idade e sexo. Muitas reações de biotransformação têm a sua velocidade reduzida tanto em crianças de pouca idade quanto no indivíduo idoso. Ao nascimento, os recém-nascidos são capazes de efetuar muitas das reações oxidativas, mas não todas elas; todavia, a maioria desses sistemas enzimáticos envolvidos no metabolismo de fármacos amadurece gradualmente no decorrer das primeiras 2 semanas de vida e durante toda a infância. É interessante lembrar que a icterícia neonatal resulta de uma deficiência da enzima de conjugação da bilirrubina, a UDPGT. Outro exemplo de deficiência de enzima de conjugação que está associada a um risco de toxicidade em lactentes é a denominada **síndrome do bebê cinzento**. As infecções por *Hemophilus influenzae* em lactentes eram antigamente tratadas com o antibiótico cloranfenicol; a excreção desse fármaco exige uma transformação oxidativa, seguida de reação de conjugação. O metabólito de oxidação do cloranfenicol é tóxico; se esse metabólito não sofrer conjugação, seus níveis podem aumentar no plasma, alcançando concentrações tóxicas. Em conseqüência da presença de níveis tóxicos do metabólito, os recém-nascidos podem sofrer choque e colapso circulatório, resultando na palidez e na cianose que deram o nome a essa síndrome.

No indivíduo idoso, observa-se uma diminuição geral de sua capacidade metabólica. Em conseqüência, é preciso ter um cuidado especial na prescrição de fármacos ao idoso. Esse declínio de função tem sido atribuído a diminuições relacionadas com a idade na massa do fígado, na atividade das enzimas hepáticas e no fluxo sangüíneo hepático.

Há algumas evidências de diferenças no metabolismo de fármacos em ambos os sexos, embora os mecanismos envolvidos não estejam bem elucidados e os dados obtidos de animais de laboratório não sejam particularmente esclarecedores. Foi relatada uma diminuição na oxidação de etanol, estrogênios, benzodiazepínicos e salicilatos nas mulheres em comparação com os homens, que pode estar relacionada aos níveis de hormônios androgênicos.

DIETA E AMBIENTE

Tanto a dieta quanto o ambiente podem alterar o metabolismo dos fármacos ao induzir ou ao inibir as enzimas do sistema P450. Um exemplo interessante é o suco de toranja (*grapefruit*). Os derivados do psoraleno e os flavonóides encontrados no suco de toranja inibem tanto a 3A4 do P450 quanto o MDR1 no intestino delgado. A inibição da 3A4 do P450 diminui significativamente o metabolismo de primeira passagem de fármacos co-administrados que também são metabolizados por essa enzima, enquanto a inibição do MDR1 aumenta significativamente a absorção de fármacos co-administrados que são substratos para efluxo por essa enzima. O **efeito do suco de toranja** é importante quando esse suco é ingerido com fármacos metabolizados por essas enzimas. Esses fármacos incluem alguns inibidores da protease, antibióticos macrolídios, inibidores da hidroximetil glutaril CoA redutase (estatinas) e bloqueadores dos canais de cálcio. O saquinavir é um dos inibidores da protease que é metabolizado pela 3A4 do P450 e exportado pelo MDR1. No caso descrito no início deste capítulo, a Srta. B deveria ter sido alertada quanto ao fato de que a ingestão simultânea de suco de toranja e de saquinavir pode resultar inadvertidamente em níveis séricos tóxicos do inibidor da protease.

Como muitas substâncias endógenas utilizadas nas reações de conjugação derivam, em última análise, da dieta (e também necessitam de energia para a produção dos co-fatores apropriados), a nutrição pode afetar o metabolismo dos fármacos ao alterar o reservatório dessas substâncias disponíveis para as enzimas de conjugação. A exposição a poluentes pode, de modo semelhante, produzir efeitos radicais sobre o metabolismo dos fármacos; um exemplo é a indução das enzimas P450 mediada por AhR através de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos presentes na fumaça do cigarro.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS METABÓLICAS

Os fármacos podem, potencialmente, afetar a biodisponibilidade oral, a ligação às proteínas plasmáticas, o metabolismo hepático e a excreção renal de fármacos co-administrados. Entre as categorias de interações medicamentosas, os efeitos sobre a biotransformação têm uma importância clínica especial. O conceito de indução e inibição das enzimas do P450 já foi introduzido. Uma situação clínica comum que precisa levar em consideração esse tipo de interação medicamentosa é a prescrição de determinados antibióticos a mulheres em uso de contracepção hormonal. Por exemplo, a indução enzimática pelo antibiótico rifampicina faz com que a contracepção hormonal à

base de estrogênio seja ineficaz em doses convencionais, visto que a rifampicina induz a 3A4 do P450, que é a principal enzima envolvida no metabolismo do componente estrogênico comum, o 17α-etinilestradiol. Nessa situação, é necessário recomendar outros métodos de contracepção durante o tratamento com rifampicina. A Srta. B deve ser alertada dessa interação se a rifampicina for acrescentada ao esquema terapêutico. A erva-de-são-joão, um fitoterápico, também produz indução da 3A4 do P450 e, por conseguinte, possui um efeito semelhante sobre a contracepção hormonal à base de estrogênio. Outro fenômeno associado à indução enzimática é a **tolerância**, que pode ocorrer quando um fármaco induz o seu próprio metabolismo e, dessa maneira, diminui a sua eficácia com o decorrer do tempo (ver a discussão anterior sobre a carbamazepina, bem como a discussão da tolerância no Cap. 17).

Como os fármacos são freqüentemente prescritos em associação com outros produtos farmacêuticos, deve-se dispensar uma cuidadosa atenção aos fármacos metabolizados pelas mesmas enzimas hepáticas. A administração concomitante de dois ou mais fármacos que são metabolizados pela mesma enzima resultará, em geral, em níveis séricos mais elevados dos fármacos. Os mecanismos de interação medicamentosa podem envolver inibição competitiva dos substratos, inibição alostérica ou inativação enzimática irreversível; em qualquer um dos casos, pode-se verificar uma elevação aguda dos níveis de fármacos, levando, possivelmente, a resultados deletérios. Por exemplo, a eritromicina é metabolizada pela 3A4 do P450, porém o metabólito nitrosoalcano resultante pode formar um complexo com a 3A4 do P450 e inibir a enzima. Essa enzima pode levar a interações medicamentosas potencialmente fatais. Um exemplo notável é a interação entre a eritromicina e a cisaprida, um fármaco que estimula a motilidade do trato GI. As concentrações tóxicas de cisaprida podem inibir os canais de potássio HERG no coração e, assim, induzir arritmias cardíacas potencialmente fatais; por esse motivo, a cisaprida foi retirada do mercado em 2000. Antes de sua retirada, a cisaprida era freqüentemente bem tolerada como agente único. Entretanto, como a cisaprida é metabolizada pela 3A4 do P450, quando a atividade dessa enzima é comprometida em decorrência da administração concomitante de eritromicina ou de outro inibidor da 3A4 do P450, as concentrações séricas de cisaprida podem aumentar e alcançar níveis associados a indução de arritmias. Em outros casos, as interações medicamentosas podem ser benéficas. Por exemplo, conforme assinalado anteriormente, a ingestão de metanol (um componente do álcool metílico) pode resultar em cegueira ou morte, visto que os seus metabólitos (formaldeído, um agente utilizado no embalsamamento, e ácido fórmico, um componente do veneno de formiga) são altamente tóxicos. Um tratamento para o envenenamento por metanol consiste na administração de etanol, que compete com o metanol pela sua oxidação pela álcool desidrogenase (e, em menor grau, pela 2D1 do P450). A conseqüente demora na oxidação permite a depuração renal do metanol antes que possa haver formação de seus subprodutos tóxicos no fígado.

DOENÇAS QUE AFETAM O METABOLISMO DOS FÁRMACOS

Muitos estados mórbidos podem afetar a velocidade e a extensão do metabolismo de fármacos no corpo. Como o fígado constitui o principal local de biotransformação, muitas doenças hepáticas comprometem significativamente o metabolismo dos fármacos. A hepatite, a cirrose, o câncer, a hemocromatose e a esteatose hepática podem comprometer as enzimas do citocromo P450 e outras enzimas hepáticas cruciais para o metabolismo dos fármacos. Em conseqüência desse metabolismo mais lento, os níveis das formas ativas de muitos fármacos podem atingir valores significativamente mais altos do que o desejado, causando efeitos tóxicos. Por conseguinte, pode ser necessário reduzir as doses de muitos fármacos em pacientes com hepatopatia.

A doença cardíaca concomitante também pode afetar o metabolismo dos fármacos. A intensidade do metabolismo de muitos fármacos, como o antiarrítmico lidocaína e o opióide morfina, depende da liberação de fármacos ao fígado através da corrente sangüínea. Como o fluxo sangüíneo está comumente comprometido na doença cardíaca, é preciso estar extremamente atento para o potencial de níveis supraterapêuticos de fármacos em pacientes com insuficiência cardíaca. Além disso, alguns agentes anti-hipertensivos reduzem seletivamente o fluxo sangüíneo para o fígado e, por conseguinte, podem aumentar a meia-vida de um fármaco como a lidocaína, resultando em níveis potencialmente tóxicos.

O hormônio tireoidiano regula o metabolismo basal do corpo que, por sua vez, afeta o metabolismo dos fármacos. O hipertireoidismo pode aumentar a intensidade do metabolismo de alguns fármacos, enquanto o hipotireoidismo pode ter o efeito oposto. Acredita-se também que outras afecções, como doença pulmonar, disfunção endócrina e diabetes, também afetam o metabolismo dos fármacos, porém os mecanismos envolvidos nesses efeitos ainda não estão totalmente elucidados.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Neste capítulo, foi feita uma revisão de diversos aspectos do metabolismo dos fármacos, incluindo os locais de biotransformação, o transporte e o metabolismo enzimático dos fármacos nesses locais e fatores individuais passíveis de afetar essas reações. O caso da Srta. B ilustra as implicações clínicas do metabolismo dos fármacos, incluindo as possíveis influências da etnicidade e das interações medicamentosas sobre a terapia farmacológica. A compreensão do metabolismo dos fármacos e, em particular, da interação desses fármacos dentro do corpo permite a aplicação dos princípios de biotransformação ao planejamento e uso da terapia. À medida que a farmacogenômica e o planejamento racional de fármacos forem liderando a pesquisa farmacológica no futuro, a melhor compreensão da biotransformação também deverá contribuir para um tratamento farmacológico das doenças mais individualizado, eficaz e seguro. Esse tópico é discutido no Cap. 52.

■ *Leituras Sugeridas*

Burchard EG, Ziv E, Coyle N, et al. The importance of race and ethnic background in biomedical research and practice. *N Engl J Med* 2003;348:1170–1175. (*A compreensão atual sobre a variabilidade étnica em resposta à administração de fármacos.*)

Fura A. Role of pharmacologically active metabolites in drug discovery and development. *Drug Discov Today* 2006;11:133–142. (*Mais detalhes sobre o papel dos metabólitos ativos na atividade dos fármacos.*)

Guengerich FP. Cytochrome P450s, drugs, and diseases. *Mol Interv* 2003;3:194–204. (*Revisão do sistema P450, seu papel no metabolismo das drogas e os efeitos das doenças no metabolismo dos fármacos.*)

Ho RH, Kim RB. Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78: 260–277. (*Revisão do papel desempenhado pelos transportadores de fármacos no metabolismo deles.*)

Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005;352:2211–2221. (*Uma excelente revisão básica do sistema P450 e das interações medicamentosas.*)

5

Toxicidade dos Fármacos

Cullen M. Taniguchi, Sarah R. Armstrong, Laura C. Green, David E. Golan e Armen H. Tashjian, Jr.

Introdução
Caso
Mecanismos de Toxicidade dos Fármacos
- Efeitos Adversos sobre o Alvo
- Efeitos Colaterais Indesejados não Relacionados ao Alvo
- Produção de Metabólitos Tóxicos
- Respostas Imunes Prejudiciais
- Toxicidade Idiossincrásica

Contextos da Toxicidade dos Fármacos
- *Overdose* de Fármacos
- Interações Medicamentosas
  - Interações Medicamentosas Farmacocinéticas
  - Interações Medicamentosas Farmacodinâmicas
  - Interações entre Fármacos e Ervas

Patologia da Toxicidade dos Fármacos
- Aspectos Temporais da Toxicidade
- Toxicidade Celular: Apoptose e Necrose
- Toxicidade dos Órgãos e Tecidos
  - Fibrose
  - Carcinogênese
  - Teratogênese

Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Os médicos prescrevem fármacos para prevenir ou tratar doenças. Entretanto, esses mesmos fármacos podem ser tóxicos para certos pacientes, devido à predisposição genética, ação não-seletiva ou uso ou administração inapropriados do fármaco. A United States Food and Drug Administration (FDA) investe uma parte significativa de seu orçamento de um trilhão de dólares para assegurar que as novas substâncias desenvolvidas não sejam notória ou desnecessariamente perigosas. Além disso, as companhias farmacêuticas e de biotecnologia levam anos e gastam milhões de dólares em estudos clínicos visando estabelecer a segurança e a toxicidade inerente de suas substâncias. Com freqüência, fármacos potenciais não são aprovados em virtude de níveis inaceitáveis de toxicidade em experimentos pré-clínicos ou em estudos clínicos (ver Cap. 48 e Cap. 49). A despeito de todo esse esforço, até mesmo fármacos comuns de venda livre, como o **acetaminofeno**, podem ser letais (neste caso, devido à sua capacidade de causar hepatite fulminante) se forem tomados em doses supraterapêuticas.

É preciso reconhecer que não existe nenhuma substância totalmente específica. Todos os fármacos possuem efeitos pretendidos primários e efeitos não-pretendidos secundários; os efeitos não-pretendidos são conhecidos como **efeitos colaterais** ou **efeitos adversos**. Embora os efeitos colaterais possam ser neutros ou até mesmo benéficos, eles são tipicamente indesejáveis. Os efeitos adversos podem variar quanto à sua gravidade, incluindo desde um efeito prejudicial a um efeito passível de ameaçar a vida do indivíduo. Em conseqüência desses efeitos, muitos pacientes demonstram relutância em tomar fármacos de modo regular, e essa falta de aderência do paciente ao tratamento representa uma importante limitação prática da farmacologia.

A toxicologia farmacológica enfoca os efeitos prejudiciais de fármacos em animais e no corpo humano. Em praticamente todos os aspectos, os princípios farmacológicos discutidos nos capítulos anteriores aplicam-se ao estudo da toxicidade das substâncias. Por conseguinte, assim como as interações fármaco-receptor são fundamentais para compreender as propriedades benéficas de um fármaco, essas interações também são cruciais na compreensão dos efeitos adversos de um fármaco. Embora a compreensão dos vários efeitos tóxicos de qualquer fármaco seja importante, a tarefa de aprender e lembrar os inúmeros efeitos adversos pode ser árdua e desalentadora. Por conseguinte, em lugar de repetir os princípios gerais discutidos nos Caps. 1 a 4, ou de fornecer tabelas extensas de informações que podem ser encontradas em muitos recursos digitais, este capítulo trata dos *mecanismos comuns* subjacentes aos efeitos tóxicos das substâncias. A discussão começa com os efeitos tóxicos que derivam da ativação ou inibição inapropriadas do alvo pretendido da substância (**efeitos adversos direcionados para o alvo**) ou de alvos não-pretendidos (**efeitos adversos não direcionados para o alvo**). A seguir, são discutidos os efeitos fenotípicos dessas toxicidades em níveis fisiológico, celular e molecular. Os quadros de Resumo Farmacológico no final da maioria dos capítulos deste livro ressaltam os efeitos tóxicos importantes de fármacos específicos. A toxicidade de substâncias xenobióticas — como monóxido de carbono, chumbo e pesticidas — e o tratamento do envenenamento são discutidos no Cap. 51.

■ Caso

A Sra. G, uma professora de piano de 80 anos de idade, vem sentindo uma dor progressivamente intensa na perna direita, cuja duração se estende ao longo de um período de 5 a 10 anos. Apesar da dor e da fadiga crescentes, continuou dando aulas em seu estúdio. Os exames de imagem revelam osteoartrite grave do quadril direito. A Sra. G deve ser submetida a uma substituição eletiva do quadril direito, com prótese articular.

A substituição total do quadril é efetuada sem complicações imediatas. Nos primeiros dias após a cirurgia, a Sra. G recebe heparina de baixo peso molecular e varfarina como profilaxia contra a trombose venosa profunda. Seis dias após a operação, aparece uma dor excruciante na área da cirurgia. O exame físico revela edema da parte lateral do quadril direito e nádega. O hemograma completo demonstra uma perda significativa de sangue (queda do hematócrito de 35 para 25%), e a Sra. G é novamente levada ao centro cirúrgico para evacuação de um grande hematoma que se formou ao redor da prótese articular. Embora o hematoma não pareça estar infectado, as culturas de amostras do hematoma são positivas para *Staphylococcus aureus.*

Como é difícil tratar com sucesso as infecções de próteses articulares sem a sua remoção, a Sra. G recebe um ciclo agressivo de 12 semanas de antibióticos combinados, com administração de vancomicina intravenosa e rifampicina oral durante 2 semanas, seguidas de ciprofloxacino e rifampicina orais durante 10 semanas. A paciente tolera as primeiras 2 semanas de antibióticos sem qualquer complicação. Entretanto, 36 horas após a substituição da vancomicina pelo ciprofloxacino, a Sra. G desenvolve febre alta de 39,4°C e fraqueza extrema. A aspiração do quadril revela apenas uma quantidade escassa de líquido cor de palha (isto é, não-purulento). Por conseguinte, a Sra. G é internada para observação rigorosa.

Doze horas após a sua internação, surge um exantema maculopapular extenso no tórax, nas costas e nos membros. O ciprofloxacino e a rifampicina são suspensos, e reinicia-se a vancomicina. Gradualmente, no decorrer das próximas 72 horas, a temperatura cai para o normal, e o exantema começa a desaparecer. A cultura do aspirado do quadril direito é negativa. A Sra. G continua recebendo vancomicina como monoterapia nas próximas 4 semanas sem qualquer incidente; a rifampicina também é reiniciada, sem qualquer incidente, e, por fim, o ciclo de antibióticos de 12 semanas é completado com uma associação de sulfametoxazol-trimetoprim e rifampicina.

Quatro meses após a cirurgia do quadril, a Sra. G volta a dar suas aulas de piano e está fazendo um progresso lento, porém contínuo, no seu programa de reabilitação.

QUESTÕES

- **1.** Qual o fundamento racional para a co-administração de heparina de baixo peso molecular e varfarina no período pós-operatório imediato?
- **2.** Houve uma relação de causa e efeito entre a administração dos anticoagulantes profiláticos e a complicação hemorrágica potencialmente fatal da Sra. G?
- **3.** Qual o fundamento racional para a administração de vancomicina e rifampicina, seguidas de ciprofloxacino e rifampicina, para o tratamento da infecção pelo *S. aureus*?
- **4.** Como a febre alta, a fraqueza e o exantema cutâneo da Sra. G provavelmente representaram uma reação medicamentosa ao ciprofloxacino?

MECANISMOS DE TOXICIDADE DOS FÁRMACOS

A possibilidade de um fármaco causar mais prejuízo do que benefício a determinado paciente depende de muitos fatores, incluindo idade do indivíduo, constituição genética e condições preexistentes, dose do fármaco administrado e outros fármacos em uso pelo paciente. Por exemplo, os indivíduos muito idosos ou a criança muito pequena podem ser mais suscetíveis aos efeitos tóxicos de um fármaco, devido a diferenças dependentes da idade no perfil farmacocinético ou nas enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos. Conforme discutido no Cap. 4, os fatores genéticos podem alterar o modo pelo qual uma pessoa metaboliza ou responde a determinado fármaco. Por conseguinte, podem ocorrer também respostas individuais, devido a diferenças genéticas no metabolismo do fármaco ou na atividade do receptor, bem como a diferenças nas atividades dos mecanismos de reparo. Pode haver maior tendência a reações medicamentosas adversas em pacientes com condições preexistentes, como disfunção hepática ou renal, função imune deprimida ou gravidez. A determinação clínica da toxicidade de um fármaco nem sempre pode ser direta: conforme observado no caso da Sra. G, por exemplo, um paciente que está recebendo tratamento antibiótico para combater uma infecção pode desenvolver febre alta, exantema cutâneo e morbidade significativa, devido à recidiva da infecção ou a uma reação adversa ao antibiótico.

Enquanto um espectro de efeitos adversos pode estar associado ao uso de qualquer fármaco ou classe de fármacos, é útil conceituar os mecanismos de toxicidade das substâncias, com base em vários paradigmas gerais:

- Efeitos adversos sobre o alvo, que resultam da ligação do fármaco a seu receptor pretendido, porém em uma concentração inapropriada, com cinética subótima ou no tecido incorreto (Fig. 5.1)
- Efeitos colaterais indesejados, que são causados pela ligação do fármaco a um alvo ou receptor não-pretendido (Fig. 5.1)
- Produção de metabólitos tóxicos (Figs. 5.1 e 5.2)
- Produção de respostas imunes prejudiciais (Fig. 5.2 e Quadro 5.1)
- Respostas idiossincrásicas

Cada um desses mecanismos é discutido adiante.

EFEITOS ADVERSOS SOBRE O ALVO

Um conceito importante na toxicidade de substâncias é que um efeito adverso pode representar um exagero da ação farmacológica desejada, devido a alterações na exposição à substância (ver Fig. 5.1). Isso pode ocorrer através de um erro deliberado ou acidental de dose, alterações na farmacocinética da substância (por exemplo, devido a doença hepática ou renal ou a interações com outras substâncias) e alterações na farmacodinâmica da interação substância–receptor, alterando a resposta farmacológica (por exemplo, mudanças no número de receptores). Todas essas alterações podem levar a um aumento na concentração efetiva da substância e, portanto, a um aumento da resposta biológica.

Uma importante classe de efeitos adversos sobre o alvo pode ocorrer em conseqüência da interação do fármaco ou de um de seus metabólitos com o receptor apropriado, porém no

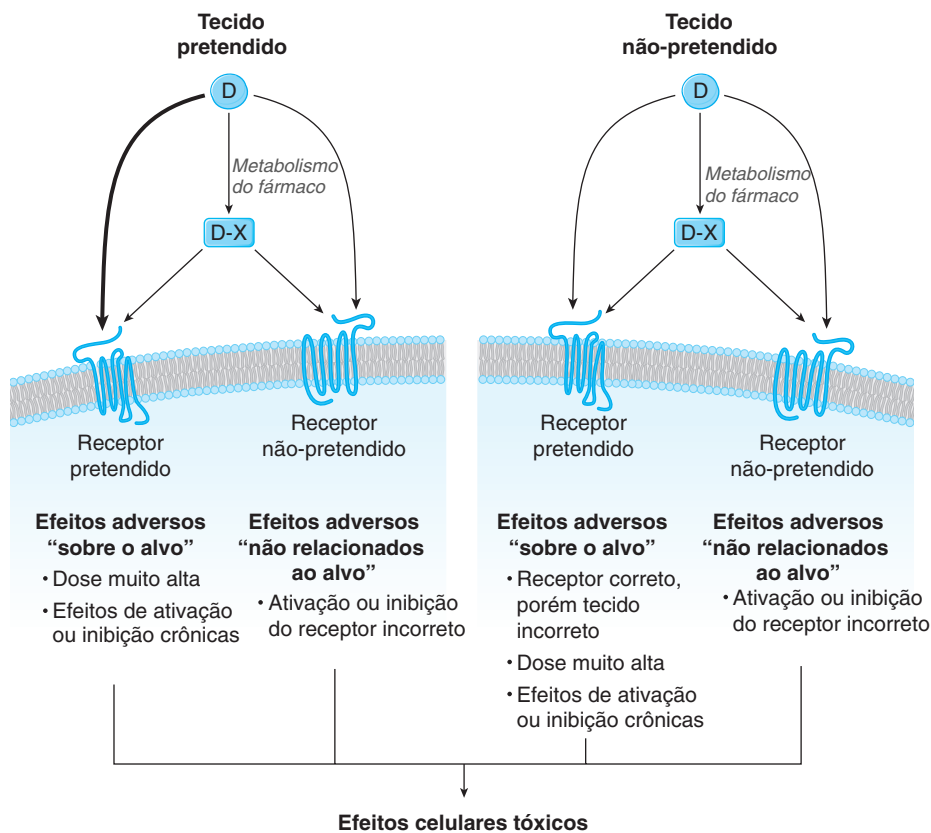



Fig. 5.1 Efeitos adversos dos fármacos sobre o alvo e não relacionados ao alvo. O fármaco D destina-se a modular a função de um receptor específico (*receptor pretendido*) em determinado tecido (*tecido pretendido*). Os efeitos adversos sobre o alvo no tecido pretendido podem ser causados por uma dose supraterapêutica do fármaco ou pela ativação ou inibição crônica do receptor pretendido pelo fármaco D ou seu metabólito D-X. Os mesmos efeitos sobre o alvo podem ocorrer em um segundo tecido (*tecido não-pretendido*); além disso, o receptor pretendido pode mediar um efeito adverso, visto que o fármaco está atuando em um tecido para o qual não foi planejado. Ocorrem efeitos não-pretendidos quando o fármaco e/ou seus metabólitos modulam a função de um alvo (*receptor não-pretendido*) para o qual não foi planejado.

tecido incorreto. Muitos alvos de fármacos são expressos em mais de um tipo celular ou tecido. Por exemplo, o anti-histamínico **cloridrato de difenidramina** é um antagonista do receptor H_1 utilizado para reduzir os sintomas desagradáveis da liberação de histamina em afecções alérgicas. A difenidramina também atravessa a barreira hematoencefálica e antagoniza os receptores H_1 no sistema nervoso central, resultando em sonolência. Esse efeito adverso levou ao desenvolvimento de antagonistas dos receptores H_1 de segunda geração que não atravessam a barreira hematoencefálica e que, portanto, não produzem sonolência.

Algumas vezes, os efeitos colaterais sobre o alvo revelam funções importantes e previamente desconhecidas do alvo biológico. Um exemplo notável desse fenômeno é observado com a administração de inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A (HMG CoA) redutase (as denominadas *estatinas*), que são utilizados clinicamente para diminuir os níveis de colesterol. O tecido-alvo pretendido desses fármacos é o fígado, onde eles inibem a HMG CoA redutase, a enzima que limita a velocidade na síntese de isoprenóides. Um efeito adverso raro do tratamento com estatinas consiste em toxicidade muscular, incluindo rabdomiólise e miosite; esse efeito colateral deve-se ao papel fisiológico da HMG CoA redutase na regulação da modificação pós-tradução de várias proteínas musculares, através de um processo de lipidação denominado *geranil-geranilação*.

EFEITOS COLATERAIS INDESEJADOS NÃO RELACIONADOS AO ALVO

Os efeitos adversos não relacionados ao alvo ou não-pretendidos ocorrem quando o fármaco interage com alvos não-pretendidos. Com efeito, alguns fármacos são tão seletivos que eles interagem com um único alvo molecular. Um exemplo de efeito não-pretendido é fornecido pelo anti-histamínico **terfenadina**, que inibe um canal de potássio cardíaco (hERG). Infelizmente, a inibição não pretendida do canal iônico levou a arritmias cardíacas fatais em alguns pacientes, e, em conseqüência, a terfenadina foi retirada do mercado. Posteriormente, foi descoberto que o metabólito ativo da terfenadina, a **fexofenadina**, inibe apenas fracamente o canal de hERG, de modo que, hoje em dia, a fexofenadina é comercializada como anti-histamínico mais seguro.

Os enantiômeros (isômeros especulares) de um fármaco também podem produzir efeitos não-pretendidos. Conforme descrito no Cap. 1, os receptores de fármacos são, com freqüência, notavelmente sensíveis ao arranjo tridimensional dos átomos na molécula do fármaco; em conseqüência, os receptores são capazes de diferenciar os enantiômeros de um fármaco. Um exemplo trágico e bem conhecido desse fenômeno ocorreu com a administração da talidomida racêmica (mistura dos enantiômeros [*R*] e [*S*]) na década de 1960 como tratamento do enjôo matinal em gestantes. Enquanto o enantiômero (*R*) da talidomida atuou como sedativo efetivo, o enantiômero (*S*) era um potente teratógeno, que provocou graves defeitos congênitos, como focomelia, em um número estimado de 10.000 recém-nascidos em 46 países. Hoje em dia, sabe-se que esses defeitos devem-se às propriedades antiangiogênicas da (*S*)-talidomida. Notavelmente, a talidomida nunca foi aprovada para essa indicação nos Estados Unidos, visto que o farmacologista da FDA, Frances Kelsey, foi da opinião que os resultados iniciais dos testes de toxicidade eram inadequados.

A probabilidade de diferenças farmacológicas pronunciadas entre enantiômeros levou a FDA a tratar os enantiômeros dos fármacos como entidades químicas separadas. Quando é possível demonstrar que uma única preparação enantiomérica de um fármaco apresenta melhores propriedades farmacológicas

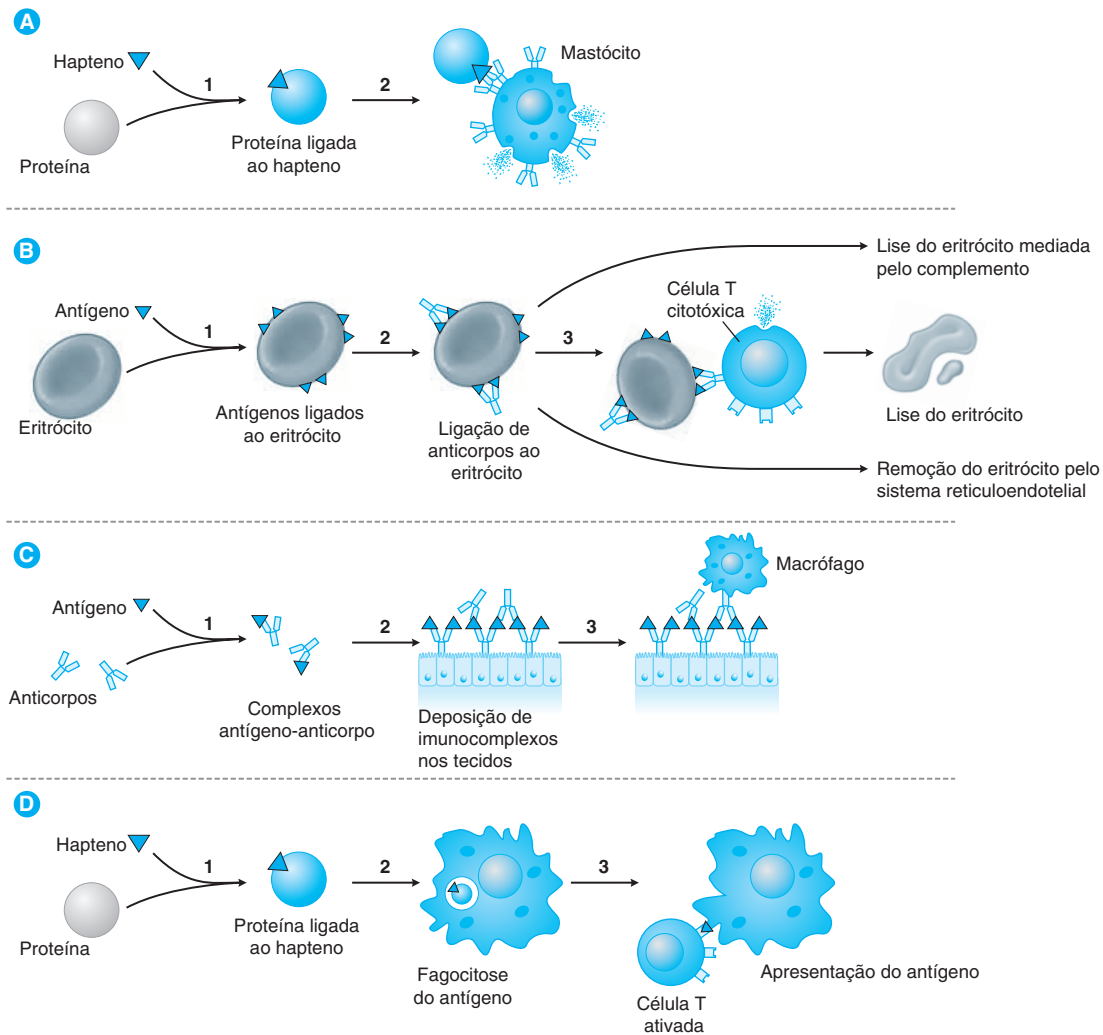



Fig. 5.2 Mecanismos de reações de hipersensibilidade. A. Ocorrem reações de hipersensibilidade tipo I quando um hapteno liga-se a uma proteína (1). O antígeno estabelece ligações cruzadas com anticorpos IgE sobre a superfície de um mastócito, resultando em desgranulação da célula (2). Os mastócitos liberam histamina e outros mediadores inflamatórios. **B.** Ocorrem reações de hipersensibilidade tipo II quando um antígeno liga-se à superfície de uma célula sangüínea circulante, habitualmente um eritrócito (1). A seguir, anticorpos contra o antígeno ligam-se à superfície do eritrócito (2), atraindo células T citotóxicas (3), que liberam mediadores que lisam o eritrócito. A ligação de anticorpos aos eritrócitos também pode estimular diretamente a lise dos eritrócitos mediada pelo complemento e a sua remoção pelo sistema reticuloendotelial. **C.** Ocorrem reações de hipersensibilidade tipo III quando anticorpos ligam-se a uma toxina solúvel, que atua como antígeno (1). A seguir, os complexos antígeno-anticorpo depositam-se nos tecidos (2), atraindo os macrófagos (3) e dando início a uma seqüência de reações mediadas pelo complemento (*não mostrado*). **D.** Ocorrem reações de hipersensibilidade tipo IV quando um hapteno liga-se a uma proteína (1) e a proteína ligada ao hapteno é fagocitada por uma célula de Langerhans (2). A célula de Langerhans migra para um linfonodo regional, onde apresenta o antígeno a uma célula T, ativando-a (3).

em relação à versão racêmica, o enantiômero purificado pode ser reconhecido como novo fármaco. Por exemplo, o inibidor racêmico da bomba de prótons, o **omeprazol**, e seu enantiômero (*S*), o **esomeprazol** (como no [*S*]-omeprazol), são comercializados como fármacos separados.

Outro efeito comum não relacionado ao alvo é a ativação não-pretendida de diferentes subtipos de receptores. Por exemplo, o receptor β_1-adrenérgico é expresso no coração, e a sua ativação aumenta a freqüência cardíaca e a contratilidade miocárdica. Receptores β_2-adrenérgicos estreitamente relacionados são expressos primariamente nas células musculares lisas das vias respiratórias e na vasculatura, e a ativação desses receptores β_2 leva ao relaxamento do músculo liso e dilatação desses tecidos (ver Cap. 9). Os usos clínicos dos antagonistas dos receptores β-adrenérgicos (os denominados *β-bloqueadores*) são freqüentemente direcionados para o receptor β_1, a fim de controlar a freqüência cardíaca e reduzir a demanda de oxigênio do miocárdio em pacientes com angina ou com insuficiência cardíaca. Entretanto, alguns antagonistas dos receptores β_1 não são totalmente seletivos para o receptor β_1 e também podem antagonizar o receptor β_2. Por conseguinte, os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos com efeitos não-seletivos estão contra-indicados para pacientes com asma, visto que esses fármacos têm a capacidade de causar inadvertidamente constrição das vias respiratórias através do antagonismo dos receptores β_2.

Curiosamente, os efeitos de um fármaco sobre o alvo podem ser explorados com o uso de animais geneticamente modificados, em que o receptor alvo pretendido sofre deleção genética. Se os camundongos que carecem do alvo pretendido responderem ao fármaco de alguma maneira, deduz-se que as ações do fármaco devem estar sendo exercidas através de um alvo diferente do alvo pretendido. As modernas técnicas de biologia molecular também possibilitaram a deleção do receptor alvo em tecidos específicos, facilitando, assim, a identificação de

efeitos não-pretendidos e de efeitos adversos sobre o alvo anteriormente desconhecidos.

PRODUÇÃO DE METABÓLITOS TÓXICOS

Conforme descrito no Cap. 4, praticamente todas as moléculas de fármacos são metabolizadas pelo fígado e/ou outros tecidos. Algumas vezes, o metabolismo produz um metabólito farmacologicamente ativo, como no caso do antagonista do receptor de angiotensina **losartana** e do anti-histamínico **ebastina**, que são convertidos de suas formas de pró-fármacos inativos nos fármacos ativos, **E3174** e **carebastina**, respectivamente.

Em outros casos, um metabólito de um fármaco pode ter um efeito adverso. Um exemplo clinicamente significativo é o do acetaminofeno, um analgésico e antipirético de uso comum. Em sua faixa posológica terapêutica, o acetaminofeno é metabolizado predominantemente por glicuronidação e sulfatação, e esses produtos conjugados respondem por cerca de 95% dos metabólitos totais excretados. As enzimas do citocromo P450 oxidam uma pequena porcentagem do acetaminofeno a um intermediário reativo, a ***N*-acetilbenzoquinoneimina**, que é imediatamente conjugado com glutationa. Entretanto, quando o nível de acetaminofeno ultrapassa a faixa terapêutica, as vias de glicuronidação e sulfatação tornam-se saturadas, e ocorre depleção das reservas de glutationa no fígado. Isso resulta em acúmulo excessivo de *N*-acetilbenzoquinoneimina, um eletrófilo que reage com grupos nucleofílicos sobre proteínas, produzindo derivados protéicos covalentes.

Embora os mecanismos biológicos envolvidos ainda não estejam bem elucidados, alguns desses complexos entre o metabólito do fármaco e as proteínas celulares são altamente tóxicos para o fígado e, no caso de *overdose* de acetaminofeno, podem causar hepatotoxicidade fulminante e morte. Um antídoto para a *overdose* de acetaminofeno é a ***N*-acetilcisteína**, que reage diretamente com a iminoquinona (com conseqüente destoxificação). Quando administrada dentro de 8-16 horas após uma *overdose* de acetaminofeno, a *N*-acetilcisteína pode salvar a vida do indivíduo. Esse exemplo demonstra a importância da **dose**, um axioma da toxicologia. Apesar de o acetaminofeno ser utilizado com segurança por milhões de indivíduos a cada dia, este mesmo fármaco é responsável por cerca de 50% dos casos de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos.

A toxicidade dos metabólitos dos fármacos só pode ser determinada empiricamente. Isso ressalta a importância de testes farmacológicos extensos, tanto em experimentos pré-clínicos quanto em estudos clínicos. Apesar desses testes, alguns efeitos tóxicos raros dos fármacos são apenas descobertos quando ocorre exposição a uma população muito maior do que aquela exigida para estudos clínicos. Por exemplo, as **fluoroquinolonas**, uma classe de antibióticos de amplo espectro derivados do ácido nalidíxico, apresentaram efeitos tóxicos mínimos nos estudos pré-clínicos e clínicos. Entretanto, uma maior exposição clínica a esses fármacos levou a relatos de anafilaxia, prolongamento do intervalo QTc e cardiotoxicidade potencial, determinando a retirada do mercado de dois fármacos dessa classe, o **temafloxacin** e o **grepafloxacin.** O uso de outro fármaco dessa classe, o **trovafloxacin**, é significativamente restrito, devido à sua hepatotoxicidade. Em comparação, o **ciprofloxacin** e o **levofloxacin** são fluoroquinolonas geralmente bem toleradas e utilizadas, com freqüência, no tratamento de infecções bacterianas. Entretanto, conforme observado no caso da introdução, até mesmo esses agentes podem, em certas ocasiões, causar uma grave reação de hipersensibilidade a fármacos.

RESPOSTAS IMUNES PREJUDICIAIS

Os fármacos são xenobióticos que podem ser reconhecidos pelo sistema imune como substâncias estranhas. As substâncias que consistem em pequenas moléculas, com massa inferior a 600 daltons, não são, em sua maioria, imunógenos diretos, porém atuam como **haptenos**, em que a substância liga-se (freqüentemente de modo covalente) a uma proteína no corpo e, a seguir, torna-se capaz de deflagrar uma resposta imune. Se uma substância for grande o suficiente (por exemplo, um peptídio ou proteína terapêuticos), ela pode ativar diretamente o sistema imune. Os dois mecanismos imunes principais pelos quais as substâncias podem provocar lesão são as **respostas de hipersensibilidade** (respostas alérgicas) e as **reações auto-imunes**.

As respostas de hipersensibilidade são classicamente divididas em quatro tipos, que estão descritos na Fig. 5.2. O Quadro 5.1 fornece uma informação mais detalhada acerca dos mediadores das reações de hipersensibilidade e das manifestações clínicas dos quatro tipos de reações de hipersensibilidade. É necessária uma exposição prévia a uma substância para a ocorrência de cada um dos quatro tipos de reações de hipersensibilidade.

A resposta de hipersensibilidade **tipo I (hipersensibilidade imediata)** resulta da produção de IgE após exposição a um antígeno. O antígeno pode ser uma proteína estranha, como o agente trombolítico derivado de bactéria, a **estreptoquinase,** ou pode ser uma proteína endógena modificada por um **hapteno** para se tornar imunogênica. Os fragmentos de **penicilina** formados *in vivo* ou na formulação administrada do fármaco podem atuar como haptenos e são responsáveis por essas reações de hipersensibilidade. A exposição subseqüente ao antígeno provoca desgranulação dos mastócitos, com liberação de mediadores inflamatórios, como a histamina e os leucotrienos, que promovem broncoconstrição, vasodilatação e inflamação. A resposta de hipersensibilidade tipo I, que se manifesta na pele, resulta em uma **reação de pápula e eritema**. Nas vias respiratórias superiores, surgem sintomas de "febre do feno", como conjuntivite e rinite, ao passo que, nas vias respiratórias inferiores, pode ocorrer broncoconstrição asmática (ver Cap. 46).

Ocorre uma resposta de hipersensibilidade **tipo II** (**hipersensibilidade citotóxica dependente de anticorpos**) quando uma substância liga-se a células, habitualmente eritrócitos, e é reconhecida por anticorpo, geralmente IgG. O anticorpo desencadeia a lise da célula ao propiciar a fixação do complemento e a ação das células T citotóxicas ou a fagocitose pelos macrófagos. As respostas tipo II são respostas adversas raras a diversos fármacos, incluindo a penicilina e a **quinidina**.

Ocorrem respostas de hipersensibilidade **tipo III** (**hipersensibilidade mediada por imunocomplexos**) quando há formação de anticorpos, habitualmente IgG ou IgM, contra antígenos solúveis. Os complexos antígeno-anticorpo depositam-se em tecidos como os rins, as articulações e o endotélio vascular pulmonar (Quadro 5.1). Esses complexos provocam lesão, iniciando uma resposta inflamatória denominada **doença do soro**, em que ocorre ativação dos leucócitos e do complemento no interior dos tecidos. Por exemplo, a hipersensibilidade do tipo III pode ser causada pela administração de **antivenenos,** isto é, proteínas séricas eqüinas obtidas pela inoculação, em um cavalo, do veneno a ser neutralizado. Exemplos de outros fármacos que podem estar associados a um risco de doença do soro são a **bupropiona** e o **cefaclor**.

A resposta de hipersensibilidade **tipo IV (hipersensibilidade de tipo tardio)** resulta da ativação das células T_H1 e células T citotóxicas. Manifesta-se mais comumente na forma de **der-**

QUADRO 5.1 Tipos de Reações de Hipersensibilidade

CLASSIFICAÇÃO	DESENCADEANTES PRIMÁRIOS	MEDIADORES PRIMÁRIOS	EXEMPLOS DE SINAIS E SINTOMAS	EXEMPLOS DE FÁRMACOS
Hipersensibilidade de tipo imediato ou tipo I (humoral)	IgE de ligação a antígenos nos mastócitos	Histamina e serotonina	Erupção cutânea e urticária, broncoconstrição, hipotensão e choque	Penicilina
Citotoxicidade celular anticorpo-dependente ou tipo II (humoral)	IgG e antígeno ligado a célula de ligação do complemento	Neutrófilos, macrófagos e células *killer* naturais	Hemólise	Cefotetana
Doença por imunocomplexos ou tipo III (humoral)	IgG e antígeno solúvel de ligação do complemento	Neutrófilos, macrófagos e células *killer* naturais; espécies reativas de oxigênio e quimiocinas	Vasculite cutânea	Mitomicina C
Hipersensibilidade de tipo tardio ou tipo IV (mediada por células)	Antígeno em associação à proteína do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) sobre a superfície de células apresentadoras de antígeno	Linfócitos T citotóxicos, macrófagos e citocinas	Exantemas maculares e falência de órgãos	Sulfametoxazol

São apresentados os quatro tipos de reações de hipersensibilidade e seus desencadeantes, mediadores e manifestações clínicas. São também fornecidos exemplos de fármacos que causam cada tipo dessas reações de hipersensibilidade. (Adaptado do Quadro 2, Bugelski PJ. Genetic aspects of immune-mediated adverse drug effects. *Nat Rev Drug Discov* 2005;59–69.)

matite de contato, quando uma substância atua como hapteno e liga-se a proteínas do hospedeiro. A primeira exposição normalmente não produz nenhuma resposta; entretanto, as exposições dérmicas subseqüentes podem ativar as células de Langerhans, que migram para os linfonodos locais e ativam as células T. A seguir, as células T retornam à pele, onde desencadeiam uma resposta imune. As respostas bem conhecidas de hipersensibilidade de tipo IV incluem as reações a espécies de *Toxicodendron* e o desenvolvimento de alergia ao látex. A exposição repetida a uma substância que o sistema imune reconhece como estranha pode deflagrar uma resposta imune maciça. Essa “tempestade de citocinas” pode resultar em febre, hipotensão e até mesmo falência de órgãos. Por conseguinte, os médicos devem considerar a possibilidade de reações imunes a qualquer tratamento farmacológico, mesmo aqueles que se mostraram seguros em populações mais amplas. No caso apresentado no início deste capítulo, a Sra. G teve febre e exantema provavelmente causados por uma reação de hipersensibilidade mediada pelas células T ao ciprofloxacino. Uma vez identificado o problema, e com a suspensão do ciprofloxacino, a complicação também desapareceu.

Ocorre **auto-imunidade** quando o sistema imune do organismo ataca as suas próprias células (ver Cap. 44). Diversos fármacos e várias outras substâncias químicas podem desencadear reações auto-imunes. A **metildopa** pode causar anemia hemolítica ao deflagrar uma resposta auto-imune contra os antígenos *Rhesus* (fatores Rh). Vários outros fármacos, como a **hidralazina**, a **isoniazida** e a **procainamida**, podem causar uma síndrome semelhante ao lúpus ao induzir anticorpos contra a mieloperoxidase (hidralazina e isoniazida) ou o DNA (procainamida).

TOXICIDADE IDIOSSINCRÁSICA

As reações medicamentosas idiossincrásicas são efeitos adversos raros para os quais não existe nenhum mecanismo óbvio. Com freqüência, acredita-se que essas reações idiossincrásicas possam refletir diferenças genéticas individuais singulares na resposta à molécula do fármaco, possivelmente através de variações no metabolismo dos fármacos ou na resposta imune. Como a própria classificação mostra, é difícil explicar as reações idiossincrásicas e, com freqüência, é também difícil estudá-las em modelos animais, precisamente pelo fato de a variação genética que pode estar causando a resposta adversa não ser conhecida. Acredita-se que o estudo sistemático das variações nas respostas dos pacientes a diferentes fármacos (farmacogenômica) poderá ajudar a elucidar os mecanismos subjacentes às reações medicamentosas idiossincrásicas.

CONTEXTOS DA TOXICIDADE DOS FÁRMACOS

OVERDOSE DE FÁRMACOS

O médico e químico suíço Paracelsus assinalou, há quase 500 anos, que “todas as substâncias são venenos; não existe nenhuma que não seja veneno. A dose correta é que diferencia um veneno de um remédio”. Em alguns casos, como na tentativa de suicídio, a *overdose* de um fármaco é intencional. Entretanto, o número muito maior de casos de *overdose* ocorre de modo acidental tanto em hospitais quanto no contexto ambulatorial. Estima-se que os eventos adversos de fármacos em decorrência de erros acidentais de dose afetem quase 775.000 pessoas a cada ano, com um custo hospitalar anual associado de 1,5 a 5,5 bilhões de dólares. Esse custo significativo tanto para o paciente quanto para o sistema de saúde levou a mudanças importantes na prescrição e nas práticas de dosagem, numa tentativa de evitar esses eventos adversos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

À medida que a população tem envelhecido, e múltiplas medicações vêm sendo prescritas a um número crescente de pacientes, o potencial de interações medicamentosas também

aumentou. Foram identificadas numerosas interações adversas, cujos mecanismos envolvem freqüentemente efeitos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos. As interações entre fármacos e ervas também constituem um importante subgrupo de interações medicamentosas.

Interações Medicamentosas Farmacocinéticas

As interações farmacocinéticas entre fármacos surgem quando um fármaco modifica a absorção, a distribuição, o metabolismo ou a excreção de outro fármaco, alterando, assim, a concentração do fármaco ativo no organismo. Esses mecanismos, que são revistos aqui com ênfase, são discutidos de modo mais pormenorizado no Cap. 4.

Conforme discutido no Cap. 4, os fármacos podem *inibir* ou *induzir* as enzimas hepáticas do citocromo P450. Quando dois fármacos são metabolizados pela mesma enzima P450, a inibição competitiva ou irreversível dessa enzima P450 por um fármaco pode levar a um *aumento* na concentração plasmática do segundo fármaco. Por outro lado, a indução de uma enzima P450 específica por um fármaco pode levar a uma *redução* nas concentrações plasmáticas dos outros fármacos que são metabolizados pela mesma enzima.

Além de alterar a atividade das enzimas P450, os fármacos podem afetar o transporte de outros fármacos para dentro e para fora dos tecidos. Conforme discutido no Cap. 4, a bomba de efluxo de resistência a múltiplos fármacos 1 (MDR1) transporta fármacos na luz intestinal. Um fármaco capaz de inibir a MDR1 pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas de outros fármacos que normalmente são bombeados para fora do corpo através desse mecanismo. Outros transportadores, como o polipeptídio transportador de ânions orgânicos 1 (OATP1), medeiam a captação de fármacos nos hepatócitos para o seu metabolismo, bem como o transporte de fármacos através do epitélio tubular dos rins para excreção; ambos os mecanismos promovem a depuração do fármaco do corpo. As interações de um fármaco ou um de seus metabólitos com essas classes de transportadores podem resultar em concentrações plasmáticas inapropriadamente altas de outros fármacos que são processados pelo mesmo transportador.

Algumas vezes, uma interação farmacocinética pode ser desejável. Assim, por exemplo, como a **penicilina** é depurada através de secreção tubular nos rins, a meia-vida de eliminação desse fármaco pode aumentar se for administrado concomitantemente com **probenecid**, um inibidor do transporte tubular renal. Um segundo exemplo é fornecido pela combinação de **imipeném**, um antibiótico de amplo espectro, com a **cilastatina**, um inibidor seletivo de uma dipeptidase da borda em escova renal (desidropeptidase I). Como o imipeném é rapidamente inativado pela desidropeptidase I, a co-administração de imipeném com cilastatina é necessária para produzir concentrações plasmáticas terapêuticas do antibiótico.

Um fármaco que se liga às proteínas plasmáticas, como a albumina, pode deslocar um segundo fármaco da mesma proteína, aumentando a sua concentração plasmática livre e, conseqüentemente, a sua biodisponibilidade para tecidos-alvo e não-alvo. Esse efeito pode ser intensificado em uma situação em que os níveis circulantes de albumina estão baixos, como na insuficiência hepática ou desnutrição (síntese diminuída de albumina) ou na síndrome nefrótica (excreção aumentada de albumina).

Interações Medicamentosas Farmacodinâmicas

Surgem interações farmacodinâmicas quando um fármaco modifica a resposta dos tecidos-alvo ou não-alvo a outro fármaco. Podem ocorrer interações farmacodinâmicas tóxicas quando dois fármacos ativam vias complementares, resultando em efeito biológico exagerado. Um exemplo dessa interação farmacológica é fornecido pela co-administração de **sildenafil** (para a disfunção erétil) e **nitroglicerina** (para a angina de peito). O sildenafil inibe a fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) e, portanto, prolonga a ação do GMP cíclico, enquanto a nitroglicerina estimula a guanilil ciclase a aumentar os níveis de GMP cíclico no músculo liso vascular. A co-exposição a esses dois fármacos aumenta o cGMP em grau ainda maior, aumentando o risco de hipotensão grave (ver Cap. 21).

Um segundo exemplo é fornecido pela co-administração de agentes antitrombóticos. Após cirurgia de substituição de quadril, os pacientes são tratados com varfarina profilática durante várias semanas para evitar o desenvolvimento de trombose venosa profunda no pós-operatório. Como as concentrações plasmáticas de varfarina podem não alcançar um nível terapêutico durante vários dias, algumas vezes administra-se concomitantemente heparina de baixo peso molecular e varfarina durante esse período. Entretanto, conforme observado no caso da Sra. G, pode ocorrer sangramento significativo se os efeitos da heparina e da varfarina forem sinérgicos, produzindo níveis supraterapêuticos de anticoagulação.

Interações entre Fármacos e Ervas

A segurança e a eficácia de um fármaco também podem ser alteradas pela co-exposição a vários produtos não-farmacêuticos, como alimentos, bebidas, ervas e outros suplementos dietéticos. Muitos produtos herbáceos consistem em misturas complexas de compostos biologicamente ativos, e a sua segurança e eficiência raramente foram testadas em estudos controlados. O largo uso de produtos herbáceos não regulamentados entre o público deve levar o médico a investigar o uso desses produtos pelo paciente.

A literatura contém diversos relatos de falha terapêutica de fármacos utilizados juntamente com produtos herbáceos, bem como alguns relatos de toxicidade. Por exemplo, a preparação **ginkgo biloba** (da árvore do mesmo nome) inibe a agregação plaquetária. O uso simultâneo de ginkgo e de **antiinflamatórios não-esteróides (AINE)**, que também inibem a agregação plaquetária, pode aumentar o risco de sangramento. Os produtos da **echinacea** contêm alcalóides que podem causar depleção das reservas hepáticas de glutationa, aumentando o risco de toxicidade do acetaminofeno. Em combinação com **inibidores seletivos da recaptação de serotonina**, o **hipérico (erva-de-são-joão)** pode causar uma síndrome serotoninérgica leve.

PATOLOGIA DA TOXICIDADE DOS FÁRMACOS

Como se vê na Fig. 5.3, os fármacos e seus metabólitos conseguem interagir com vários receptores e, assim, medeiam efeitos adversos *in vivo*. Algumas vezes, o fármaco original, não metabolizado, provoca efeitos tóxicos, mas freqüentemente é um metabólito que reage com as proteínas, o DNA e as moléculas de defesa oxidativa (como a glutationa) e provoca lesão celular e outras reações adversas.

ASPECTOS TEMPORAIS DA TOXICIDADE

Pode ocorrer toxicidade farmacológica em muitas escalas temporais diferentes. A **toxicidade aguda** resulta de uma única

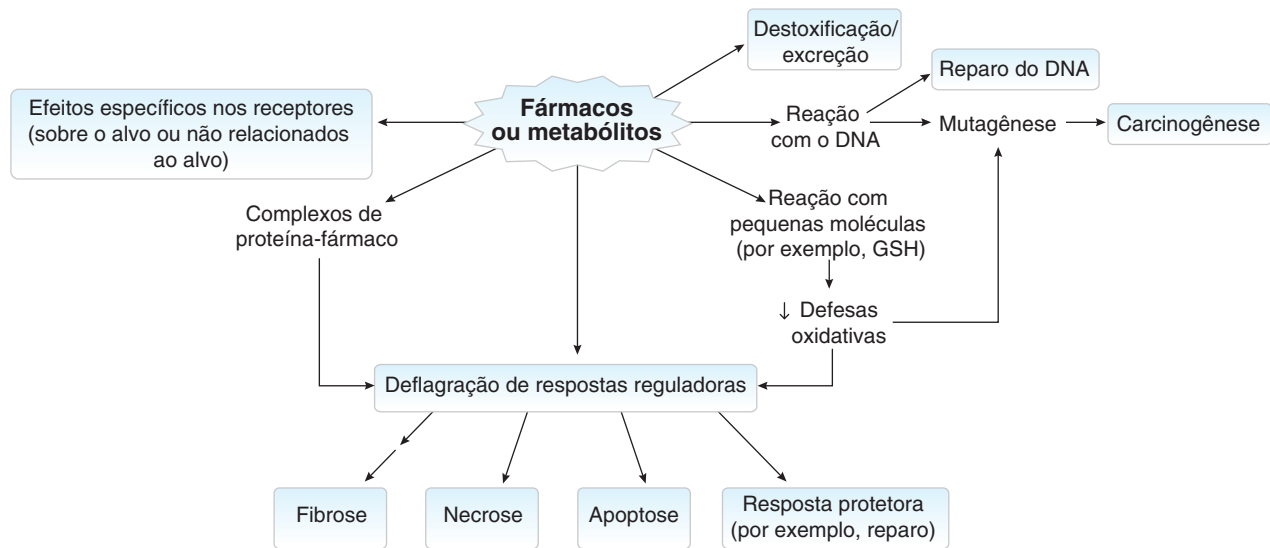



Fig. 5.3 Mecanismos de toxicidade dos fármacos. Um fármaco ou seus metabólitos ou ambos interagem com receptores específicos, mediando efeitos adversos sobre o alvo ou não relacionados ao alvo. Além disso, os metabólitos podem ser destoxificados e excretados, ou podem reagir com uma variedade de macromoléculas, incluindo DNA, antioxidantes pequenos, como a glutationa (GSH), ou proteínas celulares ou plasmáticas. A formação de complexos de DNA sem reparo ou de reparo inadequado é freqüentemente mutagênica e pode levar ao câncer. O comprometimento das defesas oxidativas pode resultar em inflamação e morte celular (apoptose ou necrose). A formação de complexos fármaco-proteína pode deflagrar respostas imunes, que podem causar lesão de células e tecidos (ver Fig. 5.2). Independentemente do mecanismo de lesão, pode ocorrer uma graduação de respostas agudas, desde protetoras até a apoptose (morte celular programada) e necrose, dependendo da extensão da lesão e das relações temporais e de dose. A inflamação crônica e o reparo também podem levar à fibrose tecidual.

exposição a determinado fármaco, cujos efeitos adversos aparecem dentro de alguns minutos a horas. Exemplos de toxicidade aguda incluem a necrose hepática maciça, que pode ocorrer após uma única dose tóxica de **acetaminofeno**, e exacerbações da broncoconstrição aguda em pacientes com asma intolerante à **aspirina**. Muitos efeitos adversos imunologicamente mediados ocorrem dentro de poucas horas a dias após a administração do fármaco.

Por outro lado, a **toxicidade crônica** refere-se a um efeito adverso de um fármaco que ocorre ao longo de um período prolongado de tempo. O tratamento a longo prazo com antagonistas dos receptores de dopamina para a esquizofrenia pode resultar em discinesia tardia, um lamentável efeito adverso sobre o alvo, que resulta do papel crítico da dopamina como neurotransmissor no córtex motor (ver Cap. 12).

Algumas vezes, a toxicidade de um fármaco só se manifesta quando já se encontra disponível no mercado há vários anos. Por exemplo, o agente sensibilizador da insulina, a **troglitazona**, só foi removido do mercado após a constatação de que cerca de 1 em 10.000 pacientes em uso do fármaco morria de insuficiência hepática aguda.

A **terapia de reposição hormonal** para mulheres pós-menopáusicas é outro exemplo importante de toxicidade crônica. Enquanto a administração de estrógenos reduz significativamente vários dos efeitos da menopausa (por exemplo, ondas de calor, atrofia vaginal e adelgaçamento da pele), a ativação contínua da via dos receptores de estrógeno pode levar ao câncer endometrial. Conforme discutido adiante, a exposição prolongada a certos fármacos ou seus metabólitos pode resultar em fibrose, disfunção orgânica e defeitos congênitos, bem como câncer.

TOXICIDADE CELULAR: APOPTOSE E NECROSE

As células possuem mecanismos para o reparo das lesões, e as exposições tóxicas que provocam disfunção celular não levam necessariamente à morte celular. Um exemplo de reparo de lesão macromolecular é a redução de grupos tióis oxidados em proteínas pela **tioredoxina** e **glutaredoxina**. As proteínas desnaturadas podem readquirir o seu dobramento através de chaperonas moleculares, como as proteínas do choque térmico. A lesão do DNA, como a formação de complexo em conseqüência da ligação covalente de agentes citotóxicos para o câncer ao DNA de fita dupla ou a nucleotídios específicos, pode ser revertida por mecanismos de reparo do DNA. Em alguns casos, a exposição crônica a fármacos que provocam lesão do DNA pode sobrepujar esses mecanismos de reparo, resultando em mutagênese, carcinogênese (ver adiante) ou morte celular.

Dependendo da gravidade da agressão tóxica, uma célula pode sofrer **apoptose** (morte celular programada). No processo de apoptose, a célula sofre autodestruição ordenada pela ativação coordenada de diversas proteínas específicas. A apoptose pode ser benéfica quando é capaz de eliminar células lesadas. A inibição da apoptose é comum em muitas células cancerosas.

Se a agressão tóxica for significativa a ponto de impedir a morte celular ordenada, a célula sofre **necrose**. A necrose caracteriza-se pela digestão enzimática do conteúdo celular, desnaturação das proteínas celulares e ruptura das membranas celulares. Enquanto as células apoptóticas sofrem morte celular com inflamação e ruptura mínimas do tecido adjacente, as células necróticas atraem células inflamatórias e podem causar lesão das células sadias adjacentes.

TOXICIDADE DOS ÓRGÃOS E TECIDOS

Fibrose

A resposta à lesão após um dano celular é determinada, em grande parte, pela capacidade de regeneração do órgão-alvo. Em órgãos com capacidade de regeneração, como o fígado, agressões repetidas podem ser seguidas de regeneração. Entretanto, com o decorrer do tempo, a lesão celular pode

resultar na deposição excessiva de colágeno e proteínas da matriz extracelulares, causando **fibrose**. Os sistemas orgânicos com função regenerativa limitada ou ausente, como o tecido cardíaco e neuronal, perdem a sua função com a destruição do tecido.

A toxicidade crônica nos pulmões pode manifestar-se como perda de função e fibrose. As alterações enfisematosas são causadas pela destruição da **elastina** pulmonar pela **elastase** derivada dos neutrófilos. Os agentes que desencadeiam uma resposta inflamatória, como aqueles presentes na fumaça de cigarro, podem levar ao **enfisema**. Por outro lado, a **fibrose pulmonar** é causada pela deposição excessiva e anormal de colágeno no interstício alveolar. Sabe-se que o agente antiarrítmico **amiodarona** e o agente quimioterápico **bleomicina** provocam fibrose pulmonar; por conseguinte, esses fármacos estão contra-indicados para pacientes com doença do parênquima pulmonar.

Em virtude de seu papel central no metabolismo dos fármacos, o fígado mostra-se particularmente suscetível à agressão tóxica. Os fármacos e seus metabólitos podem causar lesão dos hepatócitos através de ruptura da homeostasia do cálcio (resultando em formação de vesículas na membrana celular e lise celular), lesão canalicular, lesão das mitocôndrias e indução da apoptose. A exposição repetida a metabólitos tóxicos de fármacos pode causar hepatopatia induzida por fármacos, um espectro de lesões clínicas que inclui inflamação (**hepatite**), necrose, fibrose (neste caso, **cirrose**), **colestase** e **insuficiência hepática**. A esteato-hepatite não-alcoólica (EHNA) também pode constituir um efeito adverso de fármacos; a EHNA pode ser causada, em parte, pela liberação de citocinas após lesão hepatocelular.

O rim também é sensível à agressão tóxica, visto que ele concentra numerosos xenobióticos para excreção. A nefrotoxicidade pode manifestar-se como alterações na hemodinâmica renal, lesão e obstrução tubular, nefropatia glomerular e nefrite intersticial. Quando ocorre perda de um número suficiente de néfrons, as alterações hemodinâmicas compensatórias aumentam as pressões glomerulares, resultando em esclerose glomerular, maior perda de glomérulos, diminuição da taxa de filtração glomerular e insuficiência renal progressiva. Certos antibióticos, os AINE e inibidores da enzima de conversão da angiotensina são exemplos de fármacos capazes de provocar insuficiência renal.

Carcinogênese

Ocorre **carcinogênese** quando uma célula normal transforma-se em uma célula neoplásica, e esta célula neoplásica sofre expansão clonal. Um **carcinógeno** é um agente químico, físico ou biológico que provoca lesão do DNA (mutações). A carcinogênese é um processo complexo, envolvendo múltiplas alterações genéticas, que habitualmente ocorrem ao longo de vários anos a décadas nos seres humanos.

O desenvolvimento de um câncer requer alterações genéticas seqüenciais (cuja primeira é denominada **iniciação**) e alterações epigenéticas (caracterizadas como **promoção** e **progressão**). Os **iniciadores** atuam através de lesão do DNA, interferindo na sua replicação ou nos mecanismos de reparo do DNA. Os iniciadores são, em sua maioria, espécies reativas, que modificam de modo covalente a estrutura do DNA, impedindo a sua replicação acurada e, se não houver reparo ou se este for incorreto, resultando em uma ou mais mutações. Se a mutação ou mutações afetarem um ou mais genes que controlam a regulação do ciclo celular, pode haver transformação neoplásica.

A carcinogênese pode envolver mutações em pelo menos dois tipos de genes: os **proto-oncogenes** e os **genes supressores tumorais** (cujo número atinge várias dúzias). Os **proto-oncogenes** codificam proteínas que estimulam a progressão do ciclo celular. Os **genes supressores tumorais** freqüentemente codificam proteínas responsáveis pela inibição do crescimento e da progressão do ciclo celular. Os supressores tumorais podem infra-regular vias importantes de sinalização para o crescimento, como a via da fosfoinositídio 3-cinase, ou podem suprimir diretamente a progressão do ciclo celular. Por conseguinte, a ocorrência de uma mutação em um gene supressor tumoral favorece o crescimento neoplásico, visto que remove os controles inibitórios normais sobre o crescimento da célula.

Um importante efeito adverso sobre o alvo dos agentes alquilantes citotóxicos utilizados na quimioterapia do câncer (**clorambucila**, **ciclofosfamida**, **melfalana**, **mostardas nitrogenadas** e **nitrosouréias**) é que eles não apenas matam as células cancerosas, como também provocam lesão dos progenitores normais das células sangüíneas. Por conseguinte, esses fármacos são tóxicos para a medula óssea e podem causar mielodisplasia e/ou leucemia mielóide aguda (LMA). Com efeito, 10 a 20% dos casos de LMA nos Estados Unidos são secundários ao tratamento com esses agentes antineoplásicos.

O **tamoxifeno**, um antagonista do receptor de estrógeno, constitui um tratamento efetivo para pacientes com câncer de mama. Embora o tamoxifeno seja um antagonista dos receptores de estrógeno nas mamas, ele atua como *agonista parcial* em outros tecidos que expressam o receptor de estrógeno, mais especificamente o útero. Por conseguinte, um efeito adverso do tratamento do câncer de mama com tamoxifeno pode consistir no desenvolvimento de câncer endometrial. Os novos antagonistas dos receptores de estrógeno, como o **raloxifeno**, não estimulam os receptores de estrógeno uterinos e, portanto, podem constituir escolhas farmacológicas mais seguras para o tratamento ou a prevenção do câncer de mama.

Teratogênese

Os fármacos administrados a gestantes podem ter graves efeitos indesejáveis sobre a saúde do feto. A **teratogênese** refere-se à indução de defeitos no feto, e um **teratógeno** é uma substância capaz de induzir esses defeitos. A exposição do feto a um teratógeno envolve necessariamente a exposição da mãe. Por essa razão, a interação entre os tecidos maternos e o agente teratogênico é importante para a intensidade da exposição fetal. Em particular, a exposição do feto ao agente é determinada pela absorção, distribuição, metabolismo e excreção maternas do fármaco, pela toxificação de precursores inertes a metabólitos tóxicos nos tecidos maternos e pela capacidade do teratógeno ativo de atravessar a placenta. Essas questões são discutidas de modo mais pormenorizado no Boxe 5.1.

Como o desenvolvimento do feto é, em termos cronológicos, precisamente programado, o efeito teratogênico de qualquer substância depende da fase de desenvolvimento em que ocorre a exposição. Por conseguinte, fármacos passíveis de ter poucos efeitos adversos na mãe podem causar uma considerável lesão no feto. Por exemplo, o **ácido retinóico** (vitamina A) possui toxicidade teratogênica significativa sobre o alvo. O ácido retinóico ativa os receptores retinóides nucleares (RAR) e os receptores X retinóides (RXR), que regulam diversos eventos transcricionais fundamentais durante o desenvolvimento. Nos seres humanos, a **organogênese** ocorre geralmente entre a terceira e a oitava semanas de gestação. É durante o período da organogênese que os teratógenos exercem seus efeitos mais

BOXE 5.1 Aplicação à Tomada de Decisão Terapêutica: Fármacos Durante a Gravidez
por Vivian Gonzalez Lefebre e Robert H. Rubin

A gravidez introduz diversas considerações especiais na tomada de decisão terapêutica. Esses fatores incluem a saúde da mulher, bem como o parto de um recém-nascido sadio; a alteração da farmacocinética e da farmacodinâmica associada à gravidez; e a falta de informação relativa aos efeitos dos fármacos sobre o feto em desenvolvimento.

A maioria dos fármacos apresenta advertências contra o seu uso durante a gravidez. Devido a essa escassez de dados, é difícil avaliar a relação risco-benefício para o uso de um fármaco durante a gravidez. Os médicos dependem, em parte, de estudos realizados em animais e de estudos epidemiológicos (que podem estar repletos de fatores geradores de confusão) para estabelecer o potencial teratogênico de um fármaco. A **teratogênese** refere-se à disgenesia estrutural ou funcional dos órgãos em desenvolvimento; cada tecido e órgão de um feto apresenta um período crítico durante o qual seu desenvolvimento pode ser afetado pela administração de um fármaco teratogênico.

A FDA estabeleceu um sistema que classifica os fármacos com base em dados obtidos em seres humanos e em animais, que engloba fármacos da classe A (seguros) até a classe X (de teratogenicidade comprovada). Por exemplo, a metildopa possui um excelente registro de segurança no tratamento da hipertensão durante a gravidez; por conseguinte, é considerada um fármaco de classe A para uso durante a gravidez. Em contrapartida, os inibidores da ECA (outra classe de agentes anti-hipertensivos) estão absolutamente contra-indicados durante o segundo e o terceiro trimestres de gravidez (classe X), devido à sua associação com disfunção renal fetal e neonatal, incluindo oligoidrâmnio, anúria neonatal e insuficiência renal. Esse sistema de classificação é útil quando um fármaco encaixa-se em um dos dois extremos; as classificações nas categorias médias são, com freqüência, confusas e ambíguas. Por conseguinte, o médico depende sobremaneira do julgamento clínico para decidir se os benefícios potenciais de um fármaco para a mãe superam o risco para o feto. Com freqüência, os médicos erram por não se arriscarem e decidem não tratar.

As questões seguintes devem ser consideradas quando se prescreve um fármaco a uma gestante:

- a probabilidade de transferência placentária do fármaco, considerando-se o peso molecular, a carga, a hidrofobicidade e o potencial do fármaco de transporte mediado por carreador para dentro ou para fora da circulação placentária
- uma explicação fisiológica do mecanismo pelo qual o fármaco poderia afetar o feto, como, por exemplo, através de efeitos sobre a organogênese, o desenvolvimento dos órgãos, a função dos órgãos ou alguma complicação durante o parto
- o risco tanto para o feto quanto para a mãe associado à doença materna subjacente para a qual o fármaco está sendo indicado

Quando se avalia a relação risco-benefício para a administração de um fármaco, é preciso reconhecer também que os fármacos que possuem efeitos teratogênicos em animais quando administrados em altas doses (por exemplo, aspirina) podem não representar um risco para os seres humanos quando utilizados em doses terapêuticas. Outros fármacos, como a talidomida e o ácido 13-cis-retinóico, são teratogênicos tanto em animais quanto em seres humanos. Além disso, é importante lembrar que o risco basal de malformações congênitas na população é de 3 a 5%. Quando apropriados, os fármacos de comprovada eficiência no tratamento de uma afecção subjacente da paciente devem ser mantidos, devendo-se evitar o uso de novos fármacos. Por fim, para minimizar o risco fetal, os fármacos devem ser prescritos na menor dose terapêutica, levando-se em conta as alterações metabólicas e fisiológicas normais que ocorrem durante a gravidez (por exemplo, metabolismo placentário; aumento da retenção de água, filtração renal, freqüência cardíaca e volume plasmático).

profundos. Antes da terceira semana, os compostos tóxicos resultam, em sua maioria, em morte do embrião e aborto espontâneo, ao passo que, depois da organogênese, os compostos teratogênicos podem afetar o crescimento e a maturação funcional dos órgãos, porém não afetam o plano básico de desenvolvimento. Em vista da gravidade dos defeitos congênitos que podem ocorrer, as mulheres em uso de agonistas dos RAR/RXR, como a **isotretinoína**, para o tratamento da acne devem assinar formulários de consentimento informados fornecidos pela FDA para demonstrar que estão cientes do risco de defeitos congênitos graves relacionados com o uso do fármaco.

Outro exemplo de efeito teratogênico sobre o alvo é a exposição *in utero* do feto a inibidores da ECA. Embora os inibidores da ECA não fossem anteriormente contra-indicados no primeiro trimestre de gravidez, dados recentes indicam que a exposição do feto durante esse período aumenta significativamente os riscos de malformações do sistema cardiovascular e do sistema nervoso central. Os inibidores da ECA podem causar um conjunto de afecções, incluindo oligoidrâmnio, retardo do crescimento intra-uterino, displasia renal, anúria e insuficiência renal, refletindo a importância da via da angiotensina sobre o desenvolvimento e a função renais.

Conclusão e Perspectivas Futuras

Este capítulo apresentou uma abordagem baseada nos mecanismos para explicar a toxicidade das substâncias. Com base nesses conceitos, as companhias farmacêuticas estão investigando a maneira de prever quais as populações de pacientes que deverão ser mais suscetíveis a uma reação farmacológica adversa. Uma das abordagens é encontrar correlações entre polimorfismos de nucleotídios simples (SNP) individuais e possíveis reações adversas ao comparar os SNP dos pacientes que apresentam reações adversas com aqueles de indivíduos que não sofrem essas reações. A identificação de pacientes com variantes genéticas do alvo molecular (e alvos estreitamente relacionados) de um fármaco também pode fornecer informações úteis sobre os indivíduos que têm mais tendência a apresentar efeitos adversos.

Certas interações medicamentosas farmacocinéticas podem ser mais bem antecipadas com o advento de *chips* de P450 que permitem aos pesquisadores efetuar uma triagem de muitos compostos quanto à sua capacidade de inibir enzimas específicas do citocromo P450. Hoje em dia, a toxicidade celular relacionada a fármacos está sendo prevista pela capacidade dos fármacos de ligar-se a antioxidantes importantes, como a glutationa, em triagens pré-clínicas de grande escala. Durante os

estudos clínicos, os níveis plasmáticos de alanina aminotransferase (ALT) são determinados para avaliar o risco de hepatotoxicidade que poderia ocorrer em uma população maior. Uma leitura dos níveis de ALT três vezes maior do que o normal é considerada como indicadora de lesão hepática iminente. A estrita vigilância de um fármaco após a sua comercialização em uma grande população também pode ajudar a identificar reações adversas raras ao fármaco.

O benefício terapêutico de um fármaco deve ser sempre avaliado em relação a seus efeitos tóxicos no contexto da doença, do tratamento e da constituição genética do paciente. O uso de biomarcadores e de testes genéticos pode ajudar a identificar pacientes que correm maior risco de reações adversas a fármacos.

■ *Leituras Sugeridas*

Agranat I, Caner H, Caldwell J. Putting chirality to work: the strategy of chiral switches. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:753–768. (*Resumo das propriedades enantioméricas específicas de fármacos e as estratégias para troca de formulações aquirais para quirais*.)

Bugelski PJ. Genetic aspects of immune-mediated adverse drug effects. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:59–69. (*Resumo de efeitos adversos imunomediados, inclusive informações detalhadas de mecanismos*.)

Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443–2451. (*Relato recente de efeitos teratogênicos dos inibidores da ECA*.)

Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions. *Lancet* 2000;356:1587–1591. (*Revisão dos mecanismos das reações idiossincráticas, dando ênfase aos metabólitos tóxicos*.)

Koop R. Combinatorial biomarkers: from early toxicology assays to patient population profiling. *Drug Discov Today* 2005;10:781–788. (*Uso de biomarcadores para testes pré-clínicos e clínicos iniciais*.)

Liebler DC, Guengerich FP. Elucidating mechanisms of drug-induced toxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:410–420. (*Apresenta o conceito de uma abordagem baseada em mecanismo da farmacotoxicidade*.)

Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731–739. (*Resumo das abordagens farmacogenômicas para compreensão e previsão de hepatotoxicidade de fármacos*.)

II

Princípios de Neurofarmacologia

Princípios Fundamentais de Neurofarmacologia

6

Princípios de Excitabilidade Celular e Transmissão Eletroquímica

John Dekker, Michael Ty e Gary R. Strichartz

Introdução
Caso
Excitabilidade Celular
- Lei de Ohm
- Canais Iônicos
- Seletividade dos Canais, Equação de Nernst e Potencial de Repouso
- A Equação de Goldman
- O Potencial de Ação

Farmacologia dos Canais Iônicos
Transmissão Eletroquímica
- Regulação da Fenda Sináptica
- Receptores Pós-Sinápticos
- Metabolismo e Recaptação dos Transmissores

Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

A comunicação celular é essencial para o funcionamento efetivo de qualquer organismo multicelular complexo. O principal modo de comunicação intercelular é a transmissão de sinais químicos, como os neurotransmissores e os hormônios. Nos tecidos excitáveis, como os nervos e os músculos, a comunicação intracelular rápida depende da propagação de sinais elétricos — potenciais de ação — ao longo da membrana plasmática da célula. A transmissão tanto química quanto elétrica envolve comumente o movimento de íons através da membrana plasmática, que separa a célula de seu meio ambiente, ou através das membranas de organelas internas, como o retículo endoplasmático ou as mitocôndrias. Os movimentos iônicos podem modificar diretamente a concentração citoplasmática de íons, como o Ca^{2+}, que atuam como reguladores essenciais de processos bioquímicos e fisiológicos, como fosforilação, secreção e contração. Os movimentos iônicos também modificam o potencial elétrico através da membrana através da qual fluem os íons, regulando, dessa maneira, diversas funções **dependentes da voltagem**, como a abertura de outros canais iônicos. Alguns desses eventos são breves, com durações e ações de vários milissegundos (0,001 s). Outros podem levar muitos segundos, tendo conseqüências bioquímicas que podem persistir por vários minutos ou horas. Mesmo a expressão gênica pode ser regulada por mudanças nas concentrações de íons, resultando em alterações a longo prazo na fisiologia, no crescimento, na diferenciação e outros processos celulares.

Muitas substâncias modificam a sinalização química ou elétrica, aumentando ou diminuindo a excitabilidade celular e a transmissão elétrica. Para apreciar como essas substâncias atuam, o presente capítulo irá explicar as bases eletroquímicas subjacentes a esses fenômenos. Esses princípios gerais são

aplicáveis a muitas áreas da farmacologia, incluindo aquelas discutidas nos Caps. 8 a 10 (Seção IIB), Caps. 11 a 17 (Seção IIC) e Cap. 18.

■ Caso

Karl é um homem de 47 anos de idade que trabalha para o governo do estado de Virgínia. Está viajando para o Japão para encontrar-se com vários CEOs para discutir a abertura de suas filiais em Roanoke. Durante a sua visita a Yamaguchi, seus anfitriões o levam a um jantar em um restaurante de alto nível, cuja especialidade é o peixe fugu. Karl fica impressionado porque ouviu falar que esse prato especial não existe nos Estados Unidos e que se trata de uma iguaria apreciada e cara no Japão.

Antes de terminar o jantar, Karl percebe uma leve sensação estranha de formigamento e dormência na boca e ao redor dos lábios. Seus anfitriões ficam satisfeitos que ele esteja experimentando o efeito desejado da ingestão do peixe fugu.

Karl fica fascinado e um tanto receoso diante dos efeitos tóxicos potenciais da neurotoxina (tetrodotoxina) do fugu, como foram descritos pelos seus anfitriões cientes dessa característica. Entretanto, os japoneses lhe asseguram que o chefe *sushi* desse restaurante de categoria está totalmente licenciado para preparar o peixe fugu e certificado pelo governo. Mesmo assim, de volta ao hotel, os pensamentos do jantar fazem com que ele se sinta um tanto nauseado.

Karl sente-se aliviado ao acordar no dia seguinte, percebendo que está bem e com energia. Faz um teste com seus músculos e comprova que estão fortes como sempre! Entretanto, decide que irá educadamente declinar qualquer tipo de fruto do mar até o final de sua viagem e, no lugar, irá pedir *Kobe beef*.

QUESTÕES

- **1.** Qual o mecanismo molecular de ação da tetrodotoxina?
- **2.** Qual o efeito da tetrodotoxina sobre o potencial de ação neuronal?

EXCITABILIDADE CELULAR

A **excitabilidade** refere-se à capacidade de uma célula de gerar e propagar **potenciais de ação** elétricos. As células neuronais, as células cardíacas, as células musculares lisas, as células do músculo esquelético e muitas células endócrinas apresentam essa propriedade excitável. Os potenciais de ação podem propagar-se por longas distâncias, como nos axônios dos nervos periféricos, que os conduzem por vários metros, ou podem estimular a atividade em células de tamanho muito menor, como os interneurônios de 30 a 50 μm de comprimento, que estão contidos no interior de um gânglio autônomo. A função dos potenciais de ação difere, dependendo das células onde ocorrem. As ondas de propagação dos potenciais de ação transportam a informação codificada com fidelidade ao longo dos axônios percorrendo longas distâncias. No interior de uma célula pequena, os potenciais de ação excitam de uma única vez toda a célula, causando um aumento dos íons intracelulares (como o Ca^{2+}), seguido de rápida liberação de moléculas transmissoras químicas ou hormônios. A seguir, essas substâncias químicas dirigem-se para receptores específicos, de localização próxima ou distante da célula que as libera, efetuando a **transmissão química**, que é discutida na segunda parte deste capítulo.

A excitabilidade celular é, fundamentalmente, um evento elétrico. Por conseguinte, é necessário compreender a eletricidade básica para explicar os processos biológicos da excitabilidade e transmissão sináptica. As seções a seguir fornecem princípios básicos de eletricidade aplicados a dois componentes celulares importantes — a membrana plasmática e os canais iônicos seletivos.

LEI DE OHM

A magnitude de uma corrente (I, medida em ampères) que flui entre dois pontos é determinada pela diferença de potencial (V, medida em volts) entre esses dois pontos e a resistência ao fluxo da corrente (R, medida em ohms):

$$I = V/R \quad \text{Equação 6.1a}$$

Por exemplo, a corrente pode fluir do compartimento extracelular para o compartimento intracelular em resposta a uma diferença de potencial (também conhecida como diferença de voltagem) através da membrana plasmática. A voltagem pode ser considerada como uma energia potencial ou a propensão de uma carga fluir de uma área para outra. A resistência é o obstáculo a este fluxo. Uma resistência diminuída permite um maior fluxo de íons e, portanto, uma corrente aumentada (a corrente tem unidades de carga/tempo). Quando essa relação, conhecida como lei de Ohm, é aplicada às membranas biológicas, como a membrana plasmática, a resistência elétrica é freqüentemente substituída pela sua recíproca, a condutância (g, medida em recíproca de ohms, ou siemens [S]):

$$I = gV \quad \text{Equação 6.1b}$$

Para simplificar, suponhamos que todos os elementos de resistência na membrana celular comportem-se de uma "maneira ôhmica", isto é, sua relação de corrente-voltagem (I-V) é descrita pela Equação 6.1b. Neste caso, a relação I-V é linear, sendo a inclinação determinada pela condutância, g. A Fig. 6.1

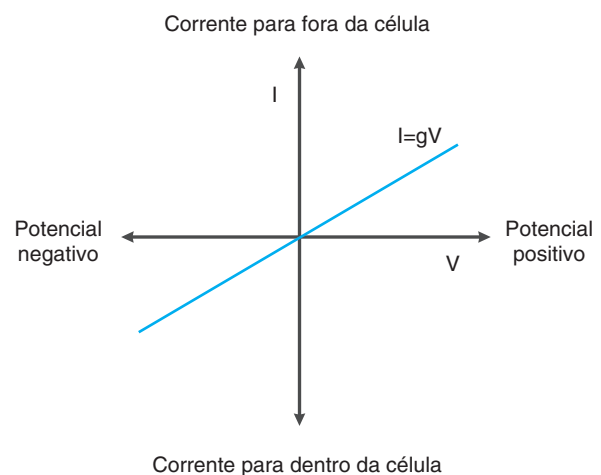



Fig. 6.1 Lei de Ohm. A lei de Ohm declara que existe uma relação linear entre a corrente (*I*) e a voltagem (*V*), e que a inclinação formada pela *I versus V* produz a condutância (*g*). Por convenção, a corrente para fora da célula é um fluxo de cargas positivas do interior da célula para fora da célula. O potencial transmembrana é definido pela diferença de potencial (voltagem) entre o lado interno e o lado externo da célula. Para a maioria das células, o potencial de repouso no interior da célula é negativo em relação ao exterior da célula. A condutância, *g*, é a recíproca da resistência.

representa a corrente transmembrana (I) medida em diferentes potenciais transmembrana (V) em uma célula hipotética. A inclinação da curva I-V representa a condutância. Dentro de uma perspectiva conceitual, a corrente aumenta quando a voltagem aumenta, visto que uma maior voltagem resulta em maior diferença de energia potencial entre o lado interno e o lado externo da célula, o que, por sua vez, favorece uma taxa aumentada de movimento de cargas através da membrana.

A convenção empregada na maioria dos textos e neste capítulo é a de que a voltagem através de uma membrana é expressa como a diferença entre os potenciais intracelular e extracelular ($V_m = V_{int} - V_{ext}$). Para a maioria das células normais, V é negativo quando a célula está em repouso ($V_{int} < V_{ext}$). A membrana é denominada **hiperpolarizada** quando V é mais negativa em repouso, enquanto está **despolarizada** quando V é mais positiva do que em repouso. A corrente é definida convencionalmente em relação à direção de fluxo das cargas positivas. O movimento de cargas positivas de dentro para fora é denominado corrente para fora da célula, sendo representada graficamente por valores positivos. A carga positiva que se desloca de fora para dentro é denominada corrente para dentro da célula, sendo representada graficamente por valores negativos. O movimento de cargas negativas é definido de modo oposto.

CANAIS IÔNICOS

Como a corrente realmente flui através de uma membrana celular? As membranas biológicas são compostas de uma dupla camada lipídica, na qual estão mergulhadas algumas proteínas e à qual outras proteínas estão içadas (Fig. 6.2). As membranas lipídicas puras são praticamente impermeáveis à maioria das substâncias polares ou com cargas. Dentro de uma perspectiva elétrica, a dupla camada lipídica atua como um capacitor, mantendo a separação de cargas entre os íons extracelulares e intracelulares. Para permitir a passagem de íons que transportam uma corrente elétrica, existem canais iônicos ou poros dentro da membrana. A maioria dos canais iônicos discrimina entre os vários tipos de íons, e a maioria também permanece fechada até que sinais específicos determinem a sua abertura. Dentro de uma perspectiva elétrica, um conjunto de canais iônicos forma um condutor variável—proporciona muitas condutâncias individuais para o fluxo de íons entre o ambiente extracelular e o intracelular. A magnitude da condutância global depende da fração de canais no estado aberto e da condutância dos canais individuais abertos.

Fig. 6.2 Modelo de circuito elétrico da membrana celular. A membrana celular pode ser representada como um circuito elétrico simples contendo um resistor e um capacitor. Os canais iônicos seletivos funcionam como resistores (idênticos a condutores), através dos quais os íons podem fluir ao longo de seu gradiente eletroquímico. A dupla camada lipídica atua como capacitor, mantendo uma separação de cargas entre os espaços extracelular e intracelular. Esse circuito (designado como *RC,* ou circuito *resistor-capacitor*) modifica o momento entre o fluxo de cargas através da membrana (corrente) e mudanças no potencial transmembrana (voltagem), visto que a dupla camada lipídica, ao atuar como capacitor, armazena parte da carga que atravessa a membrana. É necessário tempo para armazenar essa carga; por conseguinte, a mudança inicial de voltagem associada a uma etapa da corrente é lenta. À medida que o capacitor (dupla camada lipídica) é preenchido com cargas e a mudança de voltagem aumenta, uma maior quantidade da carga passa através do resistor até que seja alcançado um novo estado de equilíbrio dinâmico e a relação corrente-voltagem se torne mais linear. (I_C corrente do capacitor; I_i, corrente iônica, I_T, corrente total.)

SELETIVIDADE DOS CANAIS, EQUAÇÃO DE NERNST E POTENCIAL DE REPOUSO

A relação I-V hipotética apresentada na Fig. 6.1 não explica por si só o comportamento elétrico da maioria das células na realidade. Se uma célula se comportasse de acordo com a Equação 6.1, a diferença de potencial através da membrana seria zero na ausência de uma corrente aplicada externamente. Na verdade, a maioria das células mantém uma diferença de potencial negativa através de sua membrana plasmática. Essa diferença de voltagem é mais pronunciada nas células neuronais e nas células ventriculares cardíacas, onde é possível registrar um potencial de repouso (a diferença de voltagem através da membrana na ausência de estímulos externos) de –60 a –80 mV. O potencial de repouso resulta de três fatores: (1) distribuição desigual de cargas positivas e negativas em cada lado da membrana plasmática; (2) diferença na permeabilidade da membrana aos vários cátions e ânions; (3) ação de bombas ativas (que necessitam de energia) e passivas que ajudam a manter os gradientes iônicos. Os efeitos desses três fatores inter-relacionados podem ser mais bem explicados com um exemplo.

Consideremos a situação em que existem apenas íons potássio (K^+) e ânions ligados a proteínas (A^-) no interior da célula, sem outros íons fora da célula (Fig. 6.3). Se essa membrana celular for apenas permeável ao potássio, ocorrerá um fluxo de K^+ para fora da célula, enquanto A^- irá permanecer no interior. O fluxo do K^+ para fora da célula deve-se a um gradiente químico, isto é, o efluxo de K^+ é favorecido porque a concentração de K^+ no interior da célula é maior que aquela fora da célula. O efluxo do ânion, A^-, também seria favorecido pelo seu **gradiente químico**, porém a ausência de canais transmembrana permeáveis ao A^- impede o fluxo desse ânion através da membrana. (Em outras palavras, a membrana é impermeável a A^-.) Devido a essa permeabilidade seletiva ao K^+, cada íon K^+ que sai da célula deixa uma carga negativa efetiva (um íon A^-) no interior da célula e acrescenta uma carga positiva efetiva (um íon K^+) no lado externo da célula. Essa separação de cargas através da membrana cria um potencial de membrana negativo.

Se não fosse estabelecido um potencial de membrana negativo com a saída de K^+ da célula, os íons K^+ continuariam deixando a célula até que a concentração extracelular de K^+ fosse igual à sua concentração intracelular. Entretanto, o estabelecimento de uma diferença de voltagem cria uma **força eletrostática** que finalmente impede o efluxo efetivo de K^+ (Fig. 6.3B). Por conseguinte, o gradiente elétrico (V_m) e o gradiente químico "puxam" os íons K^+ em direções opostas; o gradiente elétrico favorece um fluxo de íons K^+ para dentro da célula, enquanto o gradiente químico favorece um fluxo de íons K^+ para fora

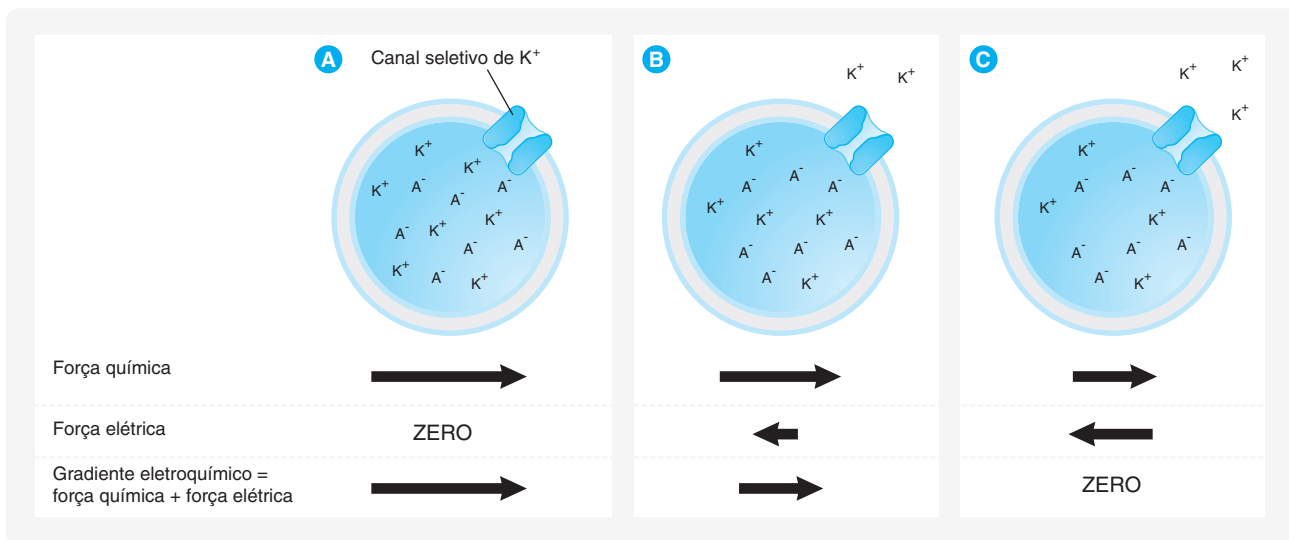



Fig. 6.3 Base eletroquímica do potencial de membrana em repouso. A. Considere o protótipo de uma célula que inicialmente contém concentrações iguais de íons potássio (K^+) intracelulares e ânions não-permeantes (A^-). Pressuponha também que os íons só podem sair da célula através de um único canal seletivo para o K^+. Neste caso, existe um forte gradiente químico para a saída tanto de K^+ quanto de A^- da célula, porém não há nenhuma força elétrica favorecendo o fluxo de íons, visto que a soma elétrica das cargas intracelulares é zero. **B.** O K^+ começa a sair da célula através do canal seletivo para K^+, porém A^- permanece no interior da célula, visto que não possui nenhuma via de saída. Por conseguinte, o gradiente químico de K^+ através da membrana torna-se menor. À medida que o K^+ abandona a célula, a carga negativa efetiva do A^- que permanece no interior da célula produz um potencial de membrana negativo, que exerce uma força elétrica que desfavorece o efluxo de K^+. A direção dessa força é oposta à do gradiente químico; em conseqüência, o gradiente eletroquímico total (a soma da força química e da força elétrica) é menor do que o gradiente químico sozinho. **C.** Quando o gradiente elétrico é igual e oposto ao gradiente químico, o sistema encontra-se em equilíbrio, e não ocorre nenhum fluxo efetivo de íons. A voltagem resultante da separação de cargas em equilíbrio é designada como **potencial de Nernst**.

da célula. Essas forças se combinam para criar um **gradiente eletroquímico**, que é igual à soma do gradiente elétrico e do gradiente químico. *O gradiente eletroquímico transmembrana é a força propulsora efetiva para o movimento de íons através dos canais nas membranas biológicas.*

Em conseqüência do gradiente eletroquímico, a concentração extracelular de K^+ não se equilibra com a concentração intracelular. Com efeito, estabelece-se um equilíbrio em que a força eletrostática que "puxa" os íons K^+ de volta para o interior da célula é equilibrada exatamente pelo gradiente químico que favorece o efluxo de K^+. O potencial em que esse equilíbrio ocorre, para qualquer íon X permeante, é uma função da carga do íon (z), da temperatura (T) e das concentrações intracelulares e extracelulares do íon. Essa relação é expressa na **equação de Nernst**:

$$V_x = V_{int} - V_{ext} = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X]_{ext}}{[X]_{int}} \qquad \text{Equação 6.2}$$

onde V_x é o potencial transmembrana alcançado por uma membrana seletivamente permeável ao íon X em equilíbrio (isto é, o **potencial de Nernst** para este íon), $V_{int} - V_{ext}$ é a diferença de voltagem transmembrana, RT/zF é uma constante para uma determinada temperatura e carga (esse número é simplificado para 26,7 mV para uma carga de +1 em uma temperatura de 37ºC), e $[X]_{ext}$ e $[X]_{int}$ são as concentrações extracelulares e intracelulares, respectivamente, do íon X. A força propulsora eletroquímica sobre o íon X é igual à diferença entre o potencial de membrana verdadeiro e o potencial de Nernst para esse íon, $V_m - V_x$.

O terceiro determinante do potencial de membrana em repouso, a ação das bombas iônicas ativas e passivas que mantêm gradientes iônicos através da membrana, determina a concentração de íons no lado interno e no lado externo da célula. Numerosas bombas desempenham um importante papel fisiológico na manutenção dos gradientes iônicos: incluem a bomba de Na^+/K^+ dependente de ATP (que expulsa três íons Na^+ para cada dois íons K^+ que penetram na célula) e o trocador de Na^+/Ca^{2+} (que expulsa um Ca^{2+} para cada três íons Na^+ que penetram na célula). A ação coordenada dessas bombas regula rigorosamente as concentrações intracelulares e extracelulares de todos os cátions e ânions de importância biológica. Conhecendo os valores dessas concentrações iônicas, é possível calcular os potenciais de Nernst para esses cátions e ânions em temperatura fisiológica e, portanto, o valor do potencial transmembrana em que a força propulsora efetiva para cada íon desaparece (Quadro 6.1).

As diferenças entre as concentrações extracelulares e intracelulares dos quatro principais íons são atribuíveis a variações na extensão do transporte de cada um deles — mediadas por bombas e trocadores na membrana plasmática — e a variações na permeabilidade da membrana — mediadas por canais seletivos para cada espécie iônica. As permeabilidades relativas da membrana neuronal em repouso aos íons são: $K^+ >> Cl^- > Na^+ >> Ca^{2+}$. Como o K^+ é o íon mais permeante em condições de repouso, o potencial de membrana em repouso aproxima-se mais estreitamente do potencial de Nernst para o K^+ (cerca de –90 mV). Na realidade, a permeabilidade fraca a outras espécies iônicas eleva o potencial de membrana em repouso acima daquele para o K^+. Por conseguinte, apesar de o K^+ ser o íon mais permeante, a permeabilidade aos outros íons e a ação das denominadas bombas "eletrogênicas" (isto é, bombas que produzem um movimento efetivo de cargas) também contribuem para o potencial de repouso global. No estado de equilíbrio dinâmico, que descreve o verdadeiro potencial de membrana em repouso (Fig. 6.4), V_m não é igual ao potencial de Nernst para qualquer um dos íons individuais, e cada espécie iônica experimenta uma força eletroquímica efetiva. Em outras

QUADRO 6.1 Potenciais de Equilíbrio de Nernst para os Principais Íons

ÍON	CONCENTRAÇÃO EXTRACELULAR	CONCENTRAÇÃO INTRACELULAR	EQUAÇÃO DE NERNST PARA ÍONS	POTENCIAL DE NERNST PARA ÍONS
Na^+	145 mM	15 mM	26,7 ln (145/15)	$V_{Na}{}^+ = +61$ mV
K^+	4 mM	140 mM	26,7 ln (4/140)	$V_K{}^+ = -95$ mV
Cl^-	122 mM	4,2 mM	– 26,7 ln (122/4,2)	$V_{Cl}{}^- = -90$ mV
Ca^{2+}	1,5 mM	$\approx 1 \times 10^{-5}$ mM	26,7/2 ln $(1{,}5/1 \times 10^{-5})$	$V_{Ca}{}^{2+} = +159$ mV

Os valores calculados para o potencial de Nernst são típicos do músculo esquelético de mamífero. Muitas células humanas apresentam gradientes iônicos transmembrana semelhantes.

palavras, (V_m – $V_{íon}$) não é zero, e ocorrem pequenos fluxos iônicos. A soma algébrica dessas correntes para dentro e para fora da célula é pequena e equilibrada por correntes das bombas eletrogênicas ativas, de modo que não há nenhuma corrente *efetiva* através da membrana em repouso. Foi estimado que até 25% de toda a energia celular são consumidos na manutenção dos gradientes iônicos através das membranas celulares.

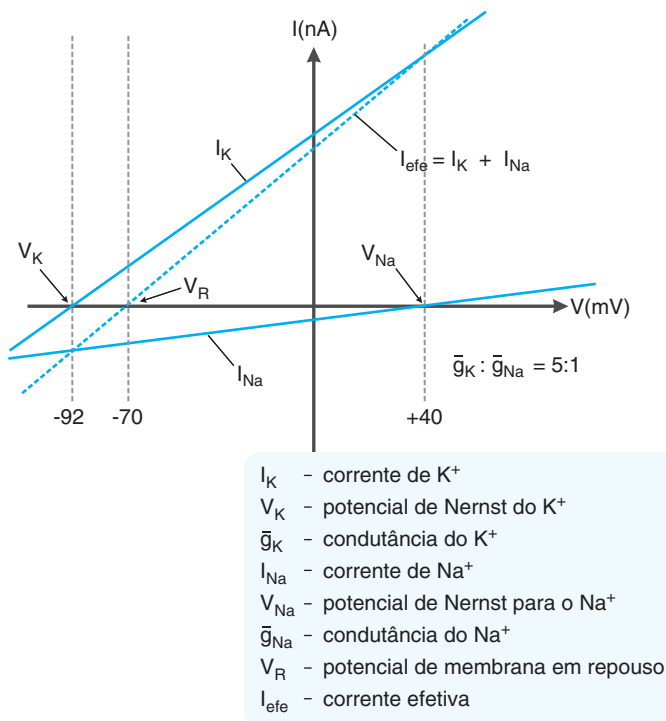



Fig. 6.4 Contribuição relativa do K^+ e do Na^+ para o potencial de membrana em repouso. As permeabilidades relativas da membrana ao K^+, ao Na^+ e a outros íons e os potenciais de Nernst (equilíbrio eletroquímico) desses íons determinam, em seu conjunto, o potencial de membrana em repouso. No exemplo apresentado, a condutância do K^+ é cinco vezes a do Na^+ (mostrada pelas inclinações das linhas *I versus V* para I_K e I_{Na}, respectivamente). Isto é, a membrana é cinco vezes mais permeável ao K^+ do que ao Na^+. A corrente de K^+ é descrita pela I_K [$I_K = \bar{g}_K (V - V_K)$], enquanto a corrente de Na^+ é descrita pela I_{Na} [$I_{Na} = \bar{g}_{Na} (V - V_{Na})$]. (Neste exemplo, $\bar{g}_K$ e $\bar{g}_{Na}$ são as condutâncias constantes em todas as voltagens.) A I_{efe}, a corrente efetiva da membrana, é a soma dessas duas correntes ($I_{efe} = I_K + I_{Na}$). O potencial de membrana em "repouso" (V_R) é o valor de V em que a I_{efe} é igual a zero. Neste exemplo, observe que V_R está próximo a V_K, porém não é maior. Isso se deve ao fato de que, embora o K^+ seja o principal determinante do potencial de repouso, a corrente de Na^+ menor despolariza V_R para um valor mais positivo do que V_K.

A EQUAÇÃO DE GOLDMAN

O exemplo apresentado na Fig. 6.3 mostra uma situação em que apenas uma espécie iônica flui através da membrana plasmática. Na realidade, muitas células possuem vários canais seletivos para diferentes íons, que em seu conjunto contribuem para o potencial de membrana em repouso global. Quando o potencial de repouso é determinado por duas ou mais espécies de íons, a influência de cada espécie é determinada pelas suas concentrações no interior e no exterior da célula e pela permeabilidade da membrana a este íon. Em termos quantitativos, essa relação é expressa pela **Equação de Goldman-Hodgkin-Katz:**

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]_{ext} + P_{Na}[Na^+]_{ext} + P_{Cl}[Cl^-]_{int}}{P_K[K^+]_{int} + P_{Na}[Na^+]_{int} + P_{Cl}[Cl^-]_{ext}} \qquad \text{Equação 6.3}$$

onde P_x é a permeabilidade da membrana ao íon x. (A P_x é expressa como fração, sendo a permeabilidade máxima indicada pelo valor 1.) Essencialmente, essa expressão estabelece que quanto maior a concentração de determinado íon e maior a permeabilidade da membrana a este íon, maior o seu papel na determinação do potencial de membrana. No caso extremo, quando a permeabilidade a determinado íon é exclusivamente dominante, a equação de Goldman reverte para a equação de Nernst para este íon. Por exemplo, se $P_K >> P_{Cl}$, P_{Na}, a equação transforma-se em

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_{ext}}{[K^+]_{int}}$$

Alternativamente, se a P_{Na} exceder acentuadamente a P_K, P_{Cl}, logo $V_m \sim V_{Na}$, e a membrana estará fortemente despolarizada. Esse conceito importante estabelece uma ligação entre as mudanças na permeabilidade dos canais iônicos e as alterações no potencial de membrana. *Toda vez que um canal iônico seletivo estiver no estado aberto, o potencial de membrana é impulsionado para o potencial de Nernst para este íon.* A contribuição relativa de determinado canal para o potencial de membrana global depende da extensão do fluxo de íons através desse canal (representada pela permeabilidade). As mudanças dependentes do tempo na permeabilidade da membrana ao Na^+ e ao K^+ (e, nas células cardíacas, ao Ca^{2+}) são responsáveis pela principal característica diferencial dos tecidos eletricamente excitáveis — o potencial de ação.

O POTENCIAL DE AÇÃO

De acordo com a lei de Ohm, a passagem de uma pequena quantidade de corrente através de uma membrana celular produz uma mudança da voltagem através da membrana, atingindo

um novo valor em estado de equilíbrio dinâmico, que é determinado pela resistência da membrana (ver anteriormente). O período de tempo dessa mudança de voltagem é determinado pelo produto da resistência r_m pela capacitância C_m da membrana, com uma taxa constante igual a $[r_m \times C_m]^{-1}$. (A capacitância da membrana resulta da presença de um isolante, o cerne de hidrocarboneto dos fosfolipídios na membrana, entre dois condutores, as soluções iônicas em ambos os lados da membrana [ver Fig. 6.2]. Os capacitores armazenam cargas em ambas as superfícies e necessitam de tempo para a mudança dessa carga.) Se a mudança de potencial estimulado for menor do que o valor **limiar**, a voltagem da membrana modifica-se uniformemente e retorna a seu valor de repouso quando a corrente é interrompida (Fig. 6.5A). Por outro lado, se a voltagem da membrana muda positivamente para um nível acima do valor limiar, ocorre um evento mais dramático: a voltagem da membrana eleva-se

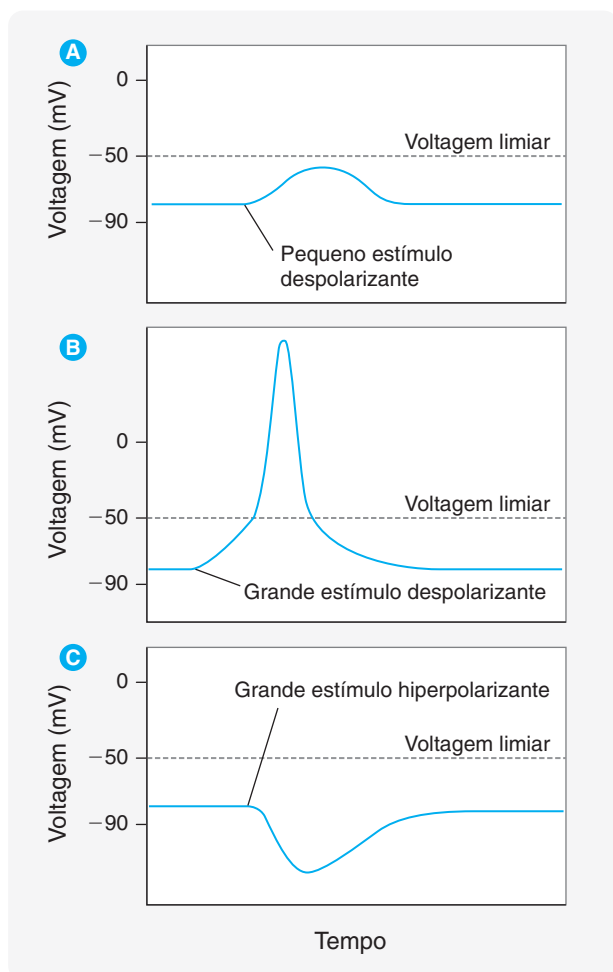



Fig. 6.5 O potencial de ação. **A.** No exemplo ilustrado, uma célula em repouso possui um potencial de membrana de cerca de –80 mV. Se for aplicado um pequeno estímulo despolarizante à célula (por exemplo, um estímulo que abre alguns canais de Ca^{2+} regulados por voltagem), a membrana despolariza-se lentamente em resposta ao influxo de íons Ca^{2+}. Após o término do estímulo e o fechamento dos canais de Ca^{2+}, a membrana retorna a seu potencial de repouso. A fase temporal da mudança de voltagem é determinada pela capacitância da membrana (ver Fig. 6.2). **B.** Se for aplicado um estímulo despolarizante maior à célula, de modo que o potencial de membrana exceda a sua voltagem "limiar", a membrana despolariza-se rapidamente para cerca de +50 mV e, a seguir, retorna a seu potencial de repouso. Esse evento é conhecido como **potencial de ação**; a sua magnitude, fase temporal e forma são determinadas pelos canais de Na^+ e de K^+ regulados por voltagem, que se abrem em resposta à despolarização da membrana. **C.** Em comparação, a aplicação de um estímulo hiperpolarizante a uma célula não gera um potencial de ação, independentemente da magnitude da hiperpolarização.

rapidamente até um valor de cerca de +50 mV e, a seguir, cai para o seu valor de repouso de aproximadamente –80 mV (Fig. 6.5B). Esse evento "supralimiar" é conhecido como **potencial de ação** (PA). Não pode haver produção de um PA até mesmo por um grande estímulo hiperpolarizante; neste caso, a resposta de voltagem da membrana permanece contínua e graduada com a corrente externa, dependendo apenas da resistência e capacitância da membrana em repouso (Fig. 6.5C).

Na maioria dos neurônios, o equilíbrio entre os canais de Na^+ e de K^+ regulados por voltagem regula o PA. (Em algumas células cardíacas, os canais de Ca^{2+} regulados por voltagem também estão envolvidos na regulação do PA; ver Cap. 18.) Os canais de Na^+ regulados por voltagem conduzem uma corrente para dentro da célula, que a despolariza no início do PA. Os canais de K^+ regulados por voltagem conduzem uma corrente para fora da célula que a repolariza no final do PA, na preparação para o próximo evento excitatório. A Fig. 6.6 mostra as relações de corrente-voltagem (I-V) para o canal de Na^+ regulado por voltagem e o canal de K^+ "em repouso". A condutância total da membrana para o Na^+ é o produto da condutância de um único canal de Na^+ aberto, do número total de canais de Na^+ e da probabilidade de um canal de Na^+ individual estar aberto, P_o. *O elemento-chave para a excitabilidade da membrana é a dependência de voltagem de P_o*, conforme mostrado na Fig. 6.6A. As despolarizações rápidas da membrana para –50 mV ou acima determinam a abertura dos canais de Na^+, com uma probabilidade que aumenta para 1,0, isto é, o valor máximo, em cerca de zero milivolts. A probabilidade de abertura do canal representa a fração de todos os canais de Na^+ que se abrem em resposta a uma única etapa de voltagem. Por exemplo, em potenciais muito negativos (por exemplo, –85 mV), praticamente nenhum canal de Na^+ está aberto; à medida que o PA despolariza a membrana através de 0 mV, ocorre abertura da maioria ou de todos os canais de Na^+; e as despolarizações rápidas para –25 mV abrem cerca da metade dos canais de Na^+.

Convém lembrar que a corrente iônica é o produto da condutância iônica (g) por uma diferença de potencial. Para os íons, a diferença de potencial é igual à força propulsora eletroquímica, $V_m - V_x$, onde V_x é o potencial de Nernst para o íon específico. Por exemplo, para a corrente de Na^+:

$$I_{Na} = g_{Na}(V_m - V_{Na})$$

ou   Equação 6.4

$$I_{Na} = \bar{g}_{Na}P_o(V_m - V_{Na})$$

Aqui, a $\bar{g}_{Na}$ é a condutância da membrana para o Na^+ quando todos os canais de Na^+ estão abertos, e P_o é, como anteriormente, a probabilidade de abertura de qualquer canal individual de Na^+. A ilustração gráfica dessa equação é mostrada na Fig. 6.6B, onde a corrente de Na^+ para uma membrana "totalmente ativada" é descrita pela linha reta que passa com inclinação positiva através de V_{Na}. Se a condutância do Na^+ não dependesse da voltagem (isto é, se a g_{Na} fosse sempre igual a $\bar{g}_{Na}$), essa linha se estenderia através da faixa de voltagem negativa, conforme mostrado pela sua extrapolação em linha tracejada. Todavia, a dependência de voltagem da P_o (Fig. 6.6A) faz com que a verdadeira condutância de Na^+, g_{Na}, seja dependente da voltagem, resultando em desvio da I_{Na} real dessa condição "totalmente ativada" teórica. Por conseguinte, despolarizações crescentes a partir do estado de repouso (produzidas, por exemplo, pela aplicação de um estímulo) resultam em correntes de Na^+ para dentro da célula que, a princípio, tornam-se maiores à medida que ocorre abertura de um maior número de canais,

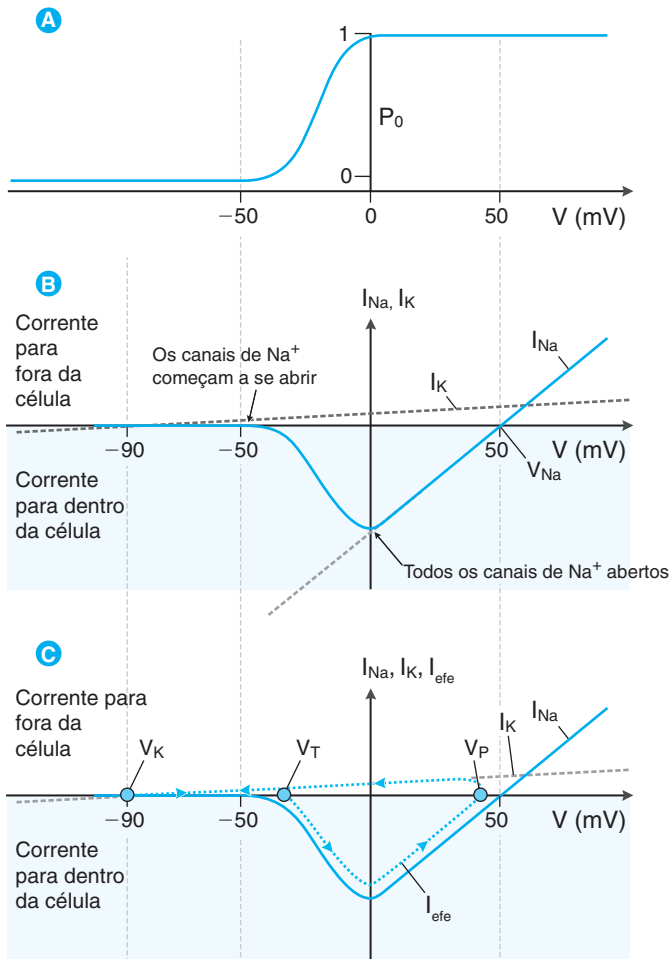



Fig. 6.6 Dependência de voltagem da atividade dos canais. **A.** A P_o, isto é, a probabilidade de abertura de um canal de Na^+ individual regulado por voltagem, é uma função de voltagem da membrana (*V*). Em voltagens mais negativas do que −50 mV, existe uma probabilidade muito baixa de abertura de um canal de sódio regulado por voltagem. Em voltagens mais positivas do que −50 mV, essa probabilidade começa a aumentar e aproxima-se de 1 (isto é, probabilidade de 100% de abertura) em 0 mV. Essas probabilidades também podem ser generalizadas para uma população de canais de Na^+ regulados por voltagem, de modo que praticamente 100% dos canais de Na^+ regulados por voltagem na membrana abrem-se com 0 mV. **B.** A corrente de Na^+ através de uma membrana (I_{Na}) é uma função da dependência de voltagem dos canais de Na^+ que transportam a corrente. Em voltagens mais negativas do que −50 mV, a corrente de Na^+ é zero. À medida que a voltagem aumenta acima de −50 mV, os canais de Na^+ começam a se abrir, e observa-se uma corrente de Na^+ cada vez maior para dentro da célula (negativa). O fluxo de Na^+ máximo para dentro da célula é alcançado em 0 mV, quando todos os canais estão abertos. À medida que a voltagem continua aumentando acima de 0 mV, a corrente de Na^+ continua para dentro da célula, porém diminui, visto que o potencial intracelular cada vez mais positivo opõe-se ao fluxo dos íons Na^+ de carga positiva para dentro da célula. A corrente de Na^+ é zero em V_{Na} (o potencial de Nernst para o Na^+), visto que, nesta voltagem, os gradientes elétricos e químicos para o fluxo de Na^+ estão em equilíbrio. Em voltagens mais positivas do que V_{Na}, a corrente de Na^+ ocorre para fora da célula (positiva). A linha tracejada indica a relação que existiria entre a corrente de Na^+ e a voltagem se a probabilidade de abertura dos canais de Na^+ não fosse dependente da voltagem. A corrente de potássio que flui através dos "canais de extravasamento" de K^+ independentes da voltagem é mostrada pela linha tracejada (I_K). **C.** A soma das correntes de Na^+ (I_{Na}) e das correntes de K^+ (I_K) da membrana plasmática demonstra três pontos-chave de transição no gráfico I-V (*indicados por círculos em azul*) em que a corrente efetiva é zero. O primeiro desses pontos ocorre em um potencial de membrana de −90 mV, onde $V = V_K$. Nesta voltagem, um pequeno aumento no potencial (isto é, uma pequena despolarização) resulta em uma corrente de K^+ para fora da célula (positiva) que faz com que o potencial de membrana retorne para V_K. O segundo ponto ocorre em V_{limiar}, a voltagem limiar (V_T). Nesta voltagem, $I_{Na} = -I_K$; a despolarização adicional resulta na abertura de um maior número de canais de Na^+ dependentes de voltagem e em uma corrente negativa efetiva (para dentro da célula), que inicia o potencial de ação. O terceiro ponto ocorre em V_{Pico}, a voltagem pico (V_P). Nesta voltagem, a transição ocorre de uma corrente negativa efetiva para uma corrente positiva efetiva (para fora da célula). Com a inativação dos canais de Na^+, a corrente positiva efetiva é dominada pela I_K, e o potencial de membrana retorna para V_K (isto é, a membrana é repolarizada).

e, a seguir, tornam-se menores quando V_m aproxima-se de V_{Na} (Fig. 6.6B).

Os canais de potássio conduzem correntes para fora da célula que se opõem às ações despolarizantes de correntes de Na^+ para dentro da célula. Embora existam muitos tipos de canais de K^+ com diversas propriedades "reguladoras", apenas dois tipos precisam ser considerados para apreciar o papel dos canais de K^+ na excitabilidade. Esses dois tipos de canais de K^+ incluem os canais de "extravasamento independentes da voltagem" e os canais "retificadores tardios" regulados por voltagem. Os **canais de extravasamento** são canais de K^+ que contribuem para o potencial de membrana em repouso pela permanência de seu estado aberto em toda a faixa negativa de potenciais de ação. A corrente de K^+ que flui através desses canais é mostrada pela linha tracejada na Fig. 6.6B; para esses canais, a corrente de K^+ é para fora da célula para todas $V_m > V_K$.

A soma de I_{Na} e de $I_{K(extravasamento)}$ é representada pela linha tracejada na Fig. 6.6C. Três pontos importantes nesta linha definem três aspectos críticos do PA. A corrente iônica efetiva (I_{efe}) é de zero em todos os três pontos. Em primeiro lugar, em repouso, $V_m \approx V_K$. Nessa condição, pequenas despolarizações da membrana causadas por influências "externas" resultam em correntes efetivas para fora da célula, que repolarizam a membrana de volta a seu estado de repouso quando cessa o estímulo externo. Em segundo lugar, com $V_m = V_T$, as correntes de potássio para fora da célula são equilibradas por correntes de sódio para dentro da célula, e a corrente efetiva também é de zero. Todavia, nessa condição, até mesmo uma pequena despolarização adicional irá resultar em uma corrente efetiva para dentro da célula, que irá despolarizar ainda mais a célula, resultando em maior corrente para dentro da célula e maior despolarização da membrana. Essa alça de retroalimentação positiva constitui a fase de elevação do PA. Por conseguinte, o PA ocorre em resposta a qualquer despolarização rápida além de V_T, que é definida como o **potencial limiar**. Em terceiro lugar, V_p é o potencial no pico do PA. Quando V_m alcança essa despolarização máxima, o sinal da corrente efetiva, que era para dentro da célula, passa a ser para fora da célula, e, em conseqüência, a membrana começa a ser repolarizada.

Os canais de K^+ (**retificadores tardios**) regulados por voltagem contribuem para a fase de repolarização rápida do PA. Embora a despolarização da membrana abra esses canais, eles se abrem e fecham mais lentamente do que os canais de Na^+ em resposta à despolarização. Por conseguinte, a corrente de Na^+ para dentro da célula domina a fase inicial (de despolarização) do PA, enquanto a corrente de K^+ para fora da célula domina a fase tardia (de repolarização) (Fig. 6.7). Esta é a razão pela qual o PA se caracteriza por uma rápida despolarização inicial (produzida pela corrente de Na^+ rápida para dentro da célula), seguida de repolarização prolongada (causada por uma corrente de K^+ mais lenta e mais sustentada para fora da célula).

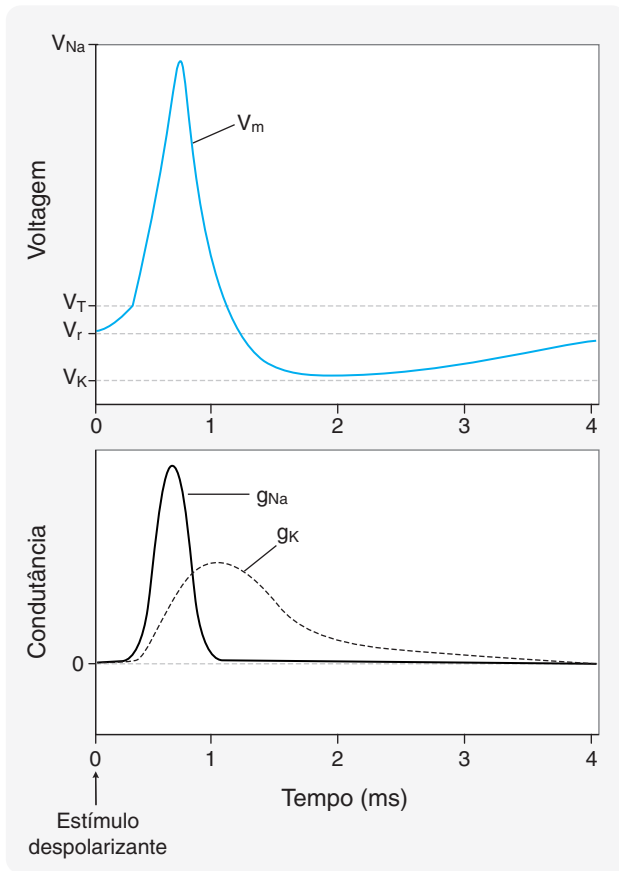



Fig. 6.7 Fases temporais das condutâncias do Na^+ e do K^+ dependentes da voltagem. Durante a ocorrência de um potencial de ação, a voltagem transmembrana (V_m) a princípio aumenta rapidamente de V_T para V_{Na}; a seguir, diminui abaixo da V_T e aproxima-se mais lentamente da V_K. A forma e a duração do potencial de ação podem ser explicadas pelas fases temporais diferenciais das correntes de Na^+ e K^+ dependentes da voltagem. Em resposta a um estímulo despolarizante, a condutância do Na^+ (g_{Na}) aumenta rapidamente, devido à abertura rápida dos canais de Na^+ regulados por voltagem; a seguir, diminui, devido à inativação dos canais de Na^+. A condutância do K^+ (g_K) aumenta concomitantemente com a g_{Na}, porém leva mais tempo para atingir a sua condutância máxima, visto que existe uma constante de taxa mais lenta para a abertura dos canais de K^+ dependentes de voltagem. Por fim, a g_K é maior do que a g_{Na}, e a membrana se repolariza. (V_{Na}, V_K, potenciais de Nernst para o Na^+ e o K^+, respectivamente; V_r, potencial de membrana em repouso; V_T, potencial limiar para o disparo do potencial de ação.)

A característica final que determina a excitabilidade da membrana é a duração limitada de abertura dos canais de Na^+ em resposta à despolarização da membrana. Após a sua abertura em resposta à despolarização rápida da membrana, os canais de Na^+ passam para um estado fechado, durante o qual estão **inativados** (isto é, a sua ação subseqüente é impedida). A recuperação do estado de inativação só ocorre quando a membrana é repolarizada; em conseqüência, os canais de Na^+ retornam ao estado de repouso fechado, a partir do qual podem se abrir em resposta a um estímulo. Essa inativação da condutância de Na^+, associada com o decremento lento da condutância do K^+ regulada por voltagem, produz alterações dinâmicas na excitabilidade da membrana. Depois de apenas um PA, existe um menor número de canais de Na^+ disponíveis para se abrir (isto é, $\overline{g}_{Na}$ é temporariamente menor), ocorre abertura de um maior número de canais de K^+ (isto é, g_K é maior), as correntes iônicas correspondentes modificam-se, e *V_T é mais positiva do que antes do PA*. Uma membrana excitável encontra-se no denominado **estado refratário** durante esse período, que se estende logo após o PA até o retorno das condições de inativação rápida da g_{Na} e inativação lenta da g_K a seus valores em repouso. Os estímulos despolarizantes lentos são incapazes de induzir um PA, mesmo quando a membrana atinge o potencial limiar definido por um estímulo despolarizante rápido, devido ao acúmulo de canais de Na^+ inativados durante o estímulo despolarizante lento. A propriedade de inativação dos canais de Na^+ é importante no conceito de **bloqueio dependente do uso**, conforme discutido no Cap. 10 e no Cap. 18.

FARMACOLOGIA DOS CANAIS IÔNICOS

Muitas substâncias atuam diretamente sobre os canais iônicos, produzindo mudanças na excitabilidade da membrana. Por exemplo, os anestésicos locais são injetados localmente em altas concentrações para bloquear os canais de Na^+ nos neurônios periféricos e espinais; este bloqueio dos canais de Na^+ inibe a propagação do PA e impede a transmissão sensorial (por exemplo, dor) por esses nervos (ver Cap. 10). Em concentrações muito mais baixas, esses anestésicos locais e agentes antiarrítmicos estruturalmente semelhantes atuam sistemicamente para suprimir os PA anormais no coração e tratar a dor neuropática e algumas formas de miotonia (ver Cap. 18). São utilizados fármacos que bloqueiam os canais de K^+ no tratamento de certos tipos de arritmias cardíacas; no futuro, poderão ser utilizados para superar déficits de condução nervosa secundários a distúrbios desmielinizantes, como a esclerose múltipla e a lesão da medula espinal. Os canais de cálcio são bloqueados diretamente por alguns fármacos utilizados no tratamento da hipertensão; esses agentes atuam ao relaxar o músculo liso vascular e ao reduzir a resistência vascular sistêmica. Algumas afecções cardíacas também são tratadas com bloqueadores seletivos dos canais de Ca^{2+} cardíacos (ver Cap. 21). Bloqueadores altamente potentes e seletivos de uma determinada classe de canais de Ca^{2+} neuronais foram purificados a partir do veneno de um molusco marinho (*Conus* sp.) e administrados no líquido cerebrospinal para tratamento de casos graves de dor neuropática. Algumas toxinas bloqueiam os canais iônicos e, portanto, inibem a propagação do PA; a **tetrodotoxina**, a neurotoxina do peixe fugu, bloqueia os canais de Na^+ regulados por voltagem com alta afinidade e pode causar paralisia fatal se for ingerida em quantidades suficientes. Os canais iônicos também podem ser modificados indiretamente por fármacos, através da modulação farmacológica dos receptores que regulam os canais, conforme descrito adiante.

TRANSMISSÃO ELETROQUÍMICA

Os neurônios comunicam-se uns com os outros, bem como com outros tipos de células, através da liberação regulada de pequenas moléculas ou peptídios, conhecidos como **neurotransmissores**. Os neurotransmissores podem ser liberados na circulação, a partir da qual podem atuar em órgãos distantes, ou podem difundir-se apenas por uma curta distância, atuando sobre células-alvo justapostas numa conexão especializada, denominada **sinapse**. Por conseguinte, a transmissão sináptica integra sinais elétricos (mudanças de voltagem na membrana plasmática da célula pré-sináptica) com sinais químicos (liberação de neurotransmissor pela célula pré-sináptica e ligação

subseqüente do transmissor a receptores existentes na membrana da célula pós-sináptica). Por esse motivo, a transmissão sináptica é freqüentemente denominada **transmissão eletroquímica**.

A seqüência geral de processos essenciais para a transmissão eletroquímica é a seguinte (Fig. 6.8):

1. Os neurotransmissores são sintetizados por enzimas citoplasmáticas e armazenados no neurônio. Os neurotransmissores comuns incluem a acetilcolina, a norepinefrina, o ácido γ-aminobutírico (GABA), o glutamato, a dopamina e a serotonina. Os neurônios são, em sua maioria, especializados na liberação de apenas um tipo de neurotransmissor, e essa especialização é determinada, em grande parte, pelas enzimas sintéticas expressas no neurônio. Após a sua síntese, os neurotransmissores são ativamente transportados do citoplasma para o interior de vesículas intracelulares (freqüentemente denominadas **vesículas sinápticas**), nas quais atingem altas concentrações. O enchimento dessas vesículas é efetuado pela atividade coordenada de diversas proteínas de membrana vesiculares. Na maioria dos casos, um transportador dependente de ATP bombeia prótons do citoplasma para dentro da vesícula, criando, assim, um gradiente de prótons através da membrana da vesícula. A energia eletroquímica nesse gradiente de prótons é utilizada para fornecer aos transportadores especializados de neurotransmissores a energia necessária para o transporte ativo das moléculas neurotransmissoras do citoplasma para o interior da vesícula. As vesículas repletas de neurotransmissores sofrem um processo iniciador e fixam-se sobre a "zona ativa" da membrana plasmática da terminação pré-sináptica, uma estrutura celular especializada na liberação de neurotransmissores.
2. Quando a voltagem limiar é alcançada no neurônio, um PA é iniciado e propagado ao longo da membrana axônica até a terminação nervosa pré-sináptica.
3. A despolarização da membrana da terminação nervosa provoca a abertura dos canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem e o influxo de Ca^{2+} através desses canais abertos para a terminação nervosa pré-sináptica. Em muitos neurônios, esse influxo de Ca^{2+} é regulado por canais de Ca^{2+} do tipo P/Q (Ca_v 2,1) ou do tipo N (Ca_v 2,2).
4. Na terminação nervosa pré-sináptica, a rápida elevação da concentração citosólica de Ca^{2+} livre provoca a fusão das vesículas repletas de neurotransmissores com o conjunto de proteínas especializadas na membrana plasmática pré-sináptica (ver regulação da vesícula sináptica, na seção seguinte). Após a fusão da vesícula, ocorre liberação do neurotransmissor na fenda sináptica.
5. O neurotransmissor liberado difunde-se através da fenda sináptica, onde pode ligar-se a duas classes de receptores sobre a membrana pós-sináptica:
   a. A ligação do neurotransmissor a **receptores ionotrópicos** regulados por ligante abre canais que permitem o fluxo de íons através da membrana pós-sináptica. Dentro de milissegundos, esse fluxo de íons leva a **potenciais pós-sinápticos excitatórios** ou **inibitórios**.
   b. A ligação do neurotransmissor a **receptores metabotrópicos** (por exemplo, receptores acoplados à proteína G) produz ativação das cascatas de sinalização de segundos mensageiros intracelulares. Esses eventos de sinalização

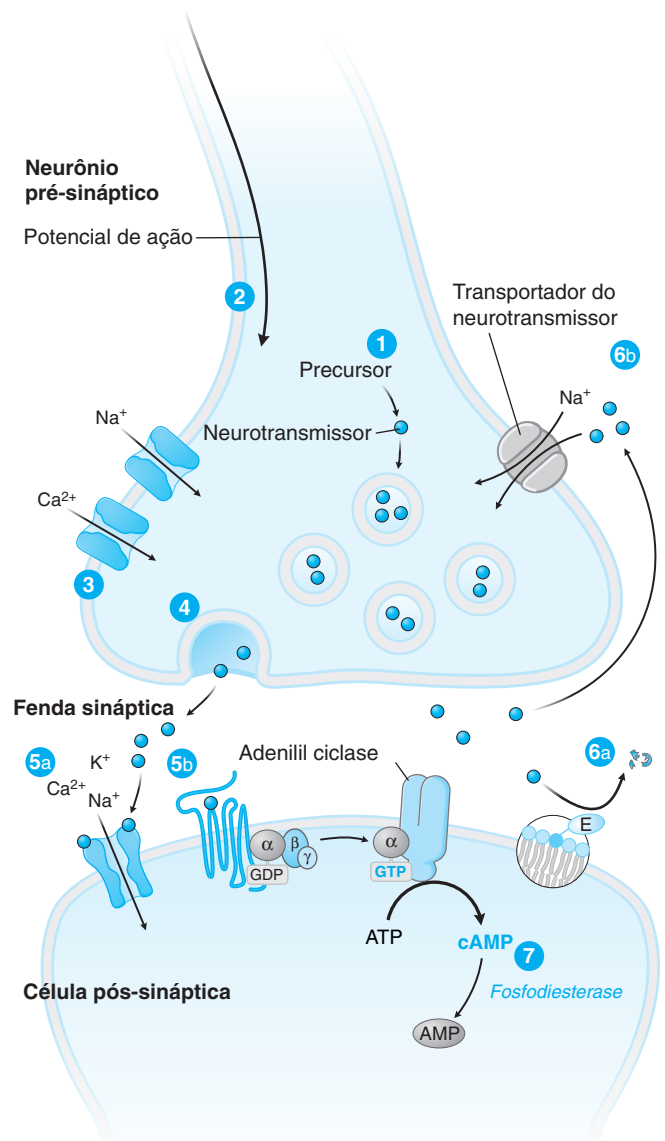



Fig. 6.8 Etapas na transmissão sináptica. A transmissão sináptica pode ser dividida em uma série de etapas que acoplam a despolarização elétrica do neurônio pré-sináptico com a sinalização química entre as células pré-sinápticas e pós-sinápticas. **1.** O neurônio sintetiza um neurotransmissor a partir de um precursor e o armazena em vesículas. **2.** Um potencial de ação que se propaga pelo neurônio despolariza a terminação nervosa pré-sináptica. **3.** A despolarização da membrana ativa os canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem, permitindo a entrada de Ca^{2+} na terminação nervosa pré-sináptica. **4.** O aumento do Ca^{2+} citosólico permite a fusão da vesícula com a membrana plasmática do neurônio pré-sináptico, com liberação subseqüente do neurotransmissor na fenda sináptica. **5.** O neurotransmissor difunde-se através da fenda sináptica e liga-se a um de dois tipos de receptores pós-sinápticos. **5a.** A ligação do neurotransmissor a receptores ionotrópicos provoca a abertura dos canais e mudanças na permeabilidade da membrana pós-sináptica a íons. Isso também pode resultar em mudança no potencial de membrana pós-sináptica. **5b.** A ligação do neurotransmissor a receptores metabotrópicos na célula pós-sináptica ativa cascatas de sinalização intracelulares; o exemplo mostra a ativação da proteína G, levando à formação do cAMP pela adenilil ciclase. Por sua vez, essa cascata de sinalização pode ativar outros canais iônicos seletivos. **6.** A terminação do sinal é efetuada através da remoção do transmissor da fenda sináptica. **6a.** O transmissor pode ser degradado por enzimas (*E*) na fenda sináptica. **6b.** Alternativamente, o transmissor pode ser reciclado na célula pré-sináptica por transportadores de recaptação. **7.** A terminação do sinal também pode ser efetuada por enzimas (como a fosfodiesterase), que degradam as moléculas de sinalização intracelulares pós-sinápticas (como o cAMP).

também podem levar a mudanças no potencial pós-sináptico, embora a sua fase temporal seja mais lenta (em geral, de segundos a vários minutos).

Alguns neurotransmissores também podem ligar-se a uma terceira classe de receptores na membrana *pré-sináptica*. Esses receptores são denominados **auto-receptores**, uma vez que regulam a liberação de neurotransmissores.

6. Os potenciais pós-sinápticos excitatórios (PPSE) e os potenciais pós-sinápticos inibitórios (PPSI) propagam-se passivamente (isto é, sem a geração de um PA) ao longo da membrana da célula pós-sináptica. Um grande número de PPSE pode somar-se, fazendo com que a membrana pós-sináptica exceda a voltagem limiar (V_T). Quando isso ocorre, um PA pode ser gerado na célula pós-sináptica. (Esse processo não é mostrado na Fig. 6.8.)
7. A estimulação da célula pós-sináptica termina com a remoção do neurotransmissor, dessensibilização do receptor pós-sináptico ou uma combinação de ambas. A remoção do neurotransmissor ocorre através de dois mecanismos:
   a. Degradação do neurotransmissor por enzimas na fenda sináptica.
   b. Captação do neurotransmissor por transportadores específicos na terminação pré-sináptica (ou por células gliais circundantes), que termina a ação sináptica e permite a reciclagem do neurotransmissor em vesículas sinápticas na preparação de um novo evento de liberação.
8. Para os receptores metabotrópicos acoplados à proteína G na célula pós-sináptica, a terminação da resposta a um estímulo transmissor também depende das enzimas intracelulares que inativam os segundos mensageiros (por exemplo, fosfodiesterases que convertem o cAMP em seu metabólito inativo AMP).

O protótipo da sinapse química é o da junção neuromuscular (ver Fig. 8.4 para maiores detalhes). Nessa junção, ramos terminais do axônio motor situam-se numa depressão sináptica na superfície das células musculares. Quando o neurônio dispara, ocorre liberação de acetilcolina (ACh) das terminações do neurônio motor. A ACh liberada difunde-se através da **fenda sináptica**, ligando-se a receptores ionotrópicos regulados por ligante situados sobre a membrana muscular pós-sináptica. Essa ligação da ACh a seu receptor produz um aumento transitório na probabilidade de abertura dos canais iônicos associados ao receptor. O poro dos canais é igualmente permeável ao Na^+ e ao K^+, e esses canais possuem um **potencial de inversão** (isto é, um potencial em que não há fluxo de corrente efetiva através do canal) de aproximadamente 0 mV (a média dos potenciais de Nernst de Na^+ e K^+ individuais). A corrente efetiva para dentro da célula que passa por esses canais abertos despolariza a membrana celular muscular. Embora esse **potencial de placa motora** particular seja grande o suficiente para estimular um PA no músculo, sua magnitude é incomum, visto que os potenciais pós-sinápticos excitatórios são, em sua maioria, de magnitude insuficiente para estimular um PA. Na verdade, devem ocorrer diversos potenciais pós-sinápticos excitatórios neuronais dentro de um curto período de tempo (~10 ms), e em sinapses estreitamente espaçadas, para que a despolarização pós-sináptica alcance o valor limiar para disparar um PA.

A discussão que se segue ressalta pontos nas etapas básicas da neurotransmissão que podem ser modificados por agentes farmacológicos.

REGULAÇÃO DA FENDA SINÁPTICA

As terminações nervosas contêm dois tipos de vesículas secretoras: pequenas **vesículas sinápticas de cerne claro** e grandes **vesículas sinápticas de cerne denso** ou **granulares**. As vesículas claras armazenam e secretam pequenos neurotransmissores orgânicos, como a acetilcolina, o GABA, a glicina e o glutamato. As vesículas granulares têm mais tendência a conter neurotransmissores peptídicos ou amínicos. As vesículas granulares maiores assemelham-se aos grânulos secretores das células endócrinas, visto que a sua liberação não é limitada a zonas ativas da célula pré-sináptica. A liberação das vesículas granulares também tem mais tendência a ocorrer após uma série de impulsos (estimulação contínua ou rítmica) do que após um único PA. Por conseguinte, as vesículas menores de cerne claro estão envolvidas na transmissão química rápida, enquanto as vesículas maiores de cerne denso, ou granulares, estão implicadas na sinalização lenta, moduladora ou distante.

No decorrer dos últimos anos, foram identificadas muitas das proteínas que controlam o movimento das vesículas sinápticas. A **sinapsina** é uma proteína de membrana intrínseca que se liga às vesículas sinápticas e à actina. Essa proteína liga as vesículas à matriz de actina citoplasmática nas terminações nervosas. Como a sinapsina é um importante substrato de proteinocinases reguladas pelo cAMP e Ca^{2+}/calmodulina, acredita-se que esses segundos mensageiros atuam na liberação de neurotransmissores ao controlar a disponibilidade de vesículas sinápticas para exocitose dependente de Ca^{2+}. A **sinaptobrevina** é uma proteína ancorada à membrana da vesícula na sua região C-terminal hidrofóbica. Trata-se de uma das várias proteínas coletivamente denominadas **SNARE** (receptor protéico de fixação de fator sensível à N-etilmaleimida solúvel), que são essenciais para exocitose da vesícula tanto regulada pelo Ca^{2+} quanto independente de Ca^{2+} (Fig. 6.9). Certas neurotoxinas, como a toxina tetânica e a toxina botulínica (ver Cap. 8), parecem atuar através da clivagem seletiva da sinaptobrevina, inibindo, assim, a exocitose das vesículas sinápticas. A sinapsina, a sinaptobrevina e outras proteínas recém-descobertas envolvidas na liberação do neurotransmissor podem proporcionar alvos para o controle farmacológico da transmissão sináptica.

RECEPTORES PÓS-SINÁPTICOS

Numerosos agentes neurofarmacológicos atuam nos receptores pós-sinápticos. Essas proteínas de membrana integrais são divididas em duas classes: receptores **ionotrópicos** e **metabotrópicos**.

Os receptores ionotrópicos, como os receptores nicotínicos de acetilcolina e os receptores de GABA do tipo "A", são quase sempre compostos de quatro a cinco subunidades que oligomerizam na membrana, formando um canal regulado por ligante. A ligação de uma (ou, algumas vezes, duas) moléculas de ligante ao receptor leva a uma alteração conformacional alostérica, que abre o poro do canal. As subunidades que compõem o mesmo receptor funcional freqüentemente diferem entre diferentes tecidos, e, em conseqüência, a farmacologia molecular detalhada dos receptores depende do tecido. Por exemplo, embora a acetilcolina seja o transmissor endógeno de todos os receptores nicotínicos colinérgicos, vários agonistas (ou antagonistas) sintéticos ativam (ou inibem) seletivamente esses receptores no músculo esquelético, nos gânglios autônomos ou no sistema nervoso central (ver Cap. 8).

De forma semelhante, os receptores metabotrópicos são diversos. Embora a maioria consista em receptores acoplados

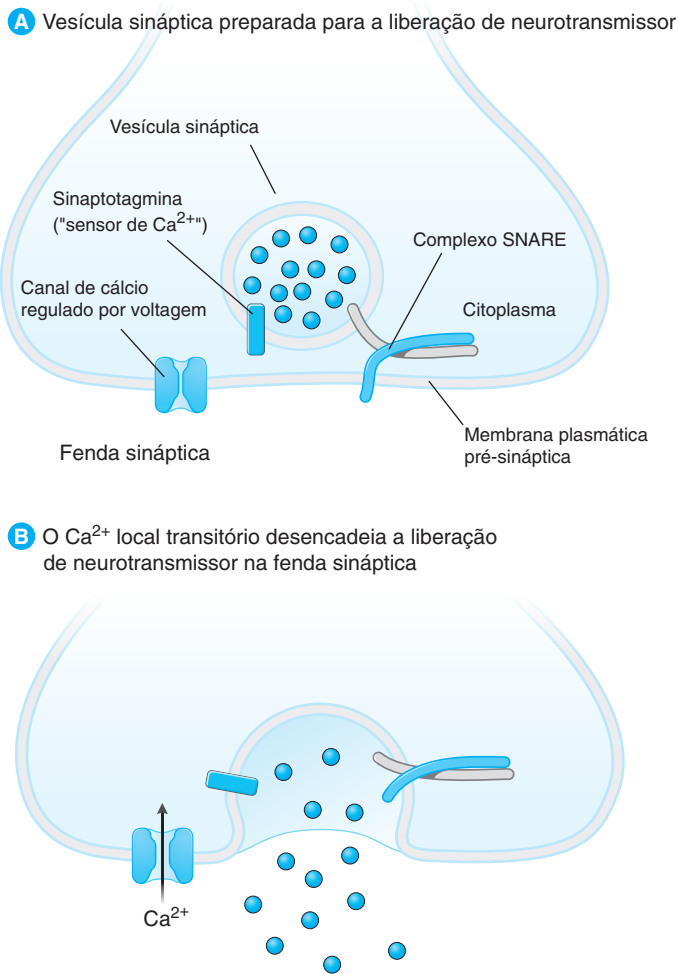



Fig. 6.9 Mecanismo detalhado da liberação de neurotransmissores. A. As vesículas sinápticas são fixadas próximo à membrana plasmática do neurônio pré-sináptico por diversas interações proteína-proteína. As mais importantes dessas interações envolvem proteínas SNARE (receptor protéico de fixação de fator sensível à N-etilmaleimida solúvel) na membrana da vesícula e na membrana plasmática. Os canais de Ca^{2+} regulados por voltagem localizam-se na proximidade desses complexos SNARE na membrana plasmática, facilitando a percepção da entrada de Ca^{2+} pela sinaptotagmina na membrana vesicular. **B.** Os canais de cálcio regulados por voltagem abrem-se em resposta a um potencial de ação, permitindo a entrada de Ca^{2+} extracelular no interior da célula. O aumento do Ca^{2+} intracelular desencadeia a fusão da membrana vesicular com a membrana plasmática, liberando moléculas de neurotransmissor na fenda sináptica.

à proteína G, os domínios extracelulares e citoplasmáticos desses receptores diferem significativamente. Essas diferenças permitem o desenvolvimento de agonistas (ou antagonistas), que ativam (ou inibem) subtipos específicos de receptores metabotrópicos.

METABOLISMO E RECAPTAÇÃO DOS TRANSMISSORES

A alteração do metabolismo do neurotransmissor proporciona um mecanismo importante de intervenção farmacológica na sinapse. Os dois tipos principais de intervenção envolvem a inibição da degradação do neurotransmissor e o antagonismo da recaptação do neurotransmissor. A acetilcolinesterase, a enzima responsável pela degradação da acetilcolina, é um exemplo do primeiro tipo de alvo farmacológico. Os **inibidores da acetilcolinesterase** constituem a base do tratamento da miastenia grave (ver Cap. 8).

Os transportadores que facilitam a recaptação do neurotransmissor a partir da fenda sináptica para o interior da célula pré-sináptica são ainda de maior importância. Como esses transportadores de recaptação são cruciais para o término da transmissão sináptica, sua inibição possui efeitos profundos. Por exemplo, os efeitos psicotrópicos da **cocaína** provêm da capacidade dessa droga de inibir a recaptação de dopamina e norepinefrina no cérebro, enquanto o benefício terapêutico dos antidepressivos, como a **fluoxetina**, resulta da inibição da recaptação seletiva de serotonina (ver Cap. 13). Como os transportadores da recaptação tendem a ser específicos quanto ao substrato, pode-se antecipar o possível desenvolvimento de novos fármacos direcionados seletivamente para outros subtipos específicos de transportadores.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

A excitabilidade celular é um componente crucial da comunicação intercelular. A base fundamental da excitabilidade celular reside nos gradientes eletroquímicos que são estabelecidos por bombas de íons através da dupla camada lipídica da membrana plasmática. Os canais iônicos seletivos permitem a regulação seletiva da permeabilidade da membrana a diferentes espécies iônicas, possibilitando uma mudança na voltagem da membrana acoplada a um estímulo químico ou resposta. O potencial de ação, um tipo especial de resposta estereotipada encontrada nas células excitáveis, é possível devido às propriedades dependentes de voltagem dos canais de Na^+ e K^+.

Os processos básicos da transmissão eletroquímica fornecem o substrato para a modulação farmacológica da excitação e comunicação celular; esses tópicos são considerados de modo mais detalhado em todo este livro.

■ *Leituras Sugeridas*

Conley EC, Brammer WJ. *The ion channel facts book, vol. IV*: *voltage-gated channels*. San Diego: Academic Press; 1996. (*Informações básicas sobre os canais iônicos*.)

Hille B. *Ionic channels of excitable membranes*. 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates; 2001. (*Discute com clareza a base da excitabilidade celular e a biologia dos canais iônicos*.)

Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC. *Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience*. New York: McGraw-Hill/Appleton & Lange; 2001. (*Resumo de neurofarmacologia*.)

Rizzoli SO, Betz WJ. Synaptic vesicle pools. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:57–69. (*Avanços na biologia das vesículas sinápticas*.)

Sudhof TC. The synaptic vesicle cycle. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27:509–547. (*Revisão dos mecanismos que regulam a fusão e a reciclagem das vesículas sinápticas*.)

7

Princípios de Fisiologia e Farmacologia do Sistema Nervoso

Joshua M. Galanter e Daniel H. Lowenstein

Introdução
Caso
Neuroanatomia
Anatomia do Sistema Nervoso Periférico
Sistema Nervoso Autônomo
Nervos Motores e Sensitivos Periféricos
Anatomia do Sistema Nervoso Central
Cérebro
Diencéfalo
Cerebelo
Tronco Encefálico
Medula Espinal
Organização Celular do Sistema Nervoso
Organização Neuronal de Trato Longo
Organização Neuronal de Circuito Local
Organização Neuronal Divergente de Fonte Única
Neurofisiologia
Neurotransmissores
Neurotransmissores de Aminoácidos
Aminas Biogênicas
Outros Neurotransmissores de Pequenas Moléculas
Neuropeptídios
A Barreira Hematoencefálica
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leitura Sugerida

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso contém mais de 10 bilhões de neurônios. Os neurônios formam, em sua maioria, milhares de conexões sinápticas, conferindo ao sistema nervoso uma complexidade diferente daquela observada em qualquer outro sistema orgânico. As interações entre os circuitos neuronais medeiam funções que incluem desde reflexos primitivos até a linguagem, o humor e a memória. Para desempenhar essas funções, os neurônios individuais que compõem o sistema nervoso precisam estar organizados em redes funcionais, as quais são, por sua vez, organizadas em unidades anatômicas maiores.

O capítulo anterior procedeu a uma revisão da fisiologia dos neurônios, descrevendo a transmissão elétrica dentro de um neurônio e a transmissão química de um neurônio para outro. Este capítulo trata dos sistemas neuronais e examina dois níveis de organização. Em primeiro lugar, a organização anatômica macroscópica do sistema nervoso é apresentada para ressaltar os locais de ação dos agentes farmacológicos que atuam sobre esse sistema. Em segundo lugar, são descritos os principais padrões de conectividade neuronal (os denominados *tratos neuronais*), visto que o conhecimento das maneiras pelas quais as células neuronais estão organizadas para transmitir, processar e modular sinais facilita uma compreensão mais profunda das ações dos fármacos nesses tratos. Este capítulo também discute os principais tipos de neurotransmissores, bem como a barreira hematoencefálica. Esses conceitos funcionais e metabólicos possuem conseqüências farmacológicas importantes para os fármacos que atuam sobre o sistema nervoso.

■ Caso

Martha P é uma mulher de 66 anos de idade com história de 4 anos de doença de Parkinson, que vem agravando-se. A doença de Parkinson é um distúrbio neurológico que resulta da degeneração progressiva dos neurônios nigroestriatais que utilizam a dopamina como neurotransmissor. A doença provoca tremor em repouso, rigidez, dificuldade em iniciar o movimento e instabilidade postural. Durante a consulta com seu médico, a Sra. P registra uma queixa incomum: "Parece que o Sinemet não funciona muito bem quando tomo o remédio durante as refeições." A Sra. P explica que, recentemente, começou uma nova dieta "pobre em carboidratos", aumentando a ingestão de proteínas em lugar dos alimentos ricos em carboidratos. Preocupada, a Sra. P pergunta: "Essa dieta poderia estar relacionada com isso?" O médico explica que a levodopa, um componente do Sinemet, ajuda a repor uma substância química no cérebro que é produzida em quantidades insuficientes, devido à perda de certos neurônios nessa doença. Embora muitos fatores possam levar a uma diminuição da eficiência de sua medicação, o médico da Sra. P confirma a sua suspeita de que a dieta rica em proteínas pode, com efeito, interferir na capacidade do fármaco de alcançar o cérebro. Ele recomenda que ela reduza a ingestão de proteínas e, se necessário, tome uma dose mais alta de Sinemet após uma refeição rica em proteína. Em sua visita de retorno ao

médico, a Sra. P está feliz ao anunciar que a sua medicação agora está mais efetiva, pois está ingerindo menos proteína.

QUESTÕES

- **1.** Onde está localizado o trato nigroestriatal? Como a degeneração de um grupo específico de neurônios resulta em sintomas específicos como aqueles observados na doença de Parkinson?
- **2.** Por que a levodopa é utilizada no tratamento da doença de Parkinson, e qual a relação desse composto com a dopamina?
- **3.** Por que o consumo de proteína interfere na ação da levodopa?

NEUROANATOMIA

O sistema nervoso pode ser dividido, em nível estrutural e funcional, em componentes periférico e central. O **sistema nervoso periférico** inclui todos os nervos que seguem o seu percurso entre o sistema nervoso central e os locais somáticos e viscerais. Funcionalmente, é dividido em **sistema nervoso autônomo** (involuntário) e **sistema nervoso sensitivo e somático** (voluntário).

O **sistema nervoso central (SNC)** inclui o cérebro, o diencéfálico, o cerebelo, o tronco encefálico e a medula espinal. O SNC transmite e processa sinais recebidos do sistema nervoso periférico; o processamento resulta em respostas que são formuladas e retransmitidas à periferia. O SNC é responsável por funções importantes, como percepção — incluindo processamento sensitivo, auditivo e visual —, estado de vigília, linguagem e consciência.

ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

O sistema nervoso autônomo regula as respostas involuntárias do músculo liso e do tecido glandular. Por exemplo, controla o tônus vascular, a freqüência e a contratilidade cardíacas, a constrição das pupilas, a sudorese, a salivação, a piloereção ("pele de galinha"), a contração do útero, a motilidade gastrintestinal (GI) e a função da bexiga. O sistema nervoso autônomo é dividido em sistema nervoso **simpático**, responsável pelas respostas de "luta ou fuga", e em sistema nervoso **parassimpático**, responsável pelas respostas de "repouso e digestão". O sistema nervoso periférico sensitivo e somático transporta sinais sensitivos da periferia para o SNC e sinais motores do SNC para o músculo estriado; esses sinais regulam o movimento voluntário (Fig. 7.1).

Sistema Nervoso Autônomo

As fibras nervosas autônomas interagem com seus órgãos-alvo através de uma via de dois neurônios. O primeiro neurônio origina-se no tronco encefálico ou na medula espinal e é denominado **neurônio pré-ganglionar**. O neurônio pré-ganglionar faz sinapse fora da medula espinal com um **neurônio pós-ganglionar**, que inerva o órgão-alvo. Conforme discutido adiante, a localização anatômica dessas conexões difere para os neurônios das divisões simpática e parassimpática do sistema nervoso autônomo.

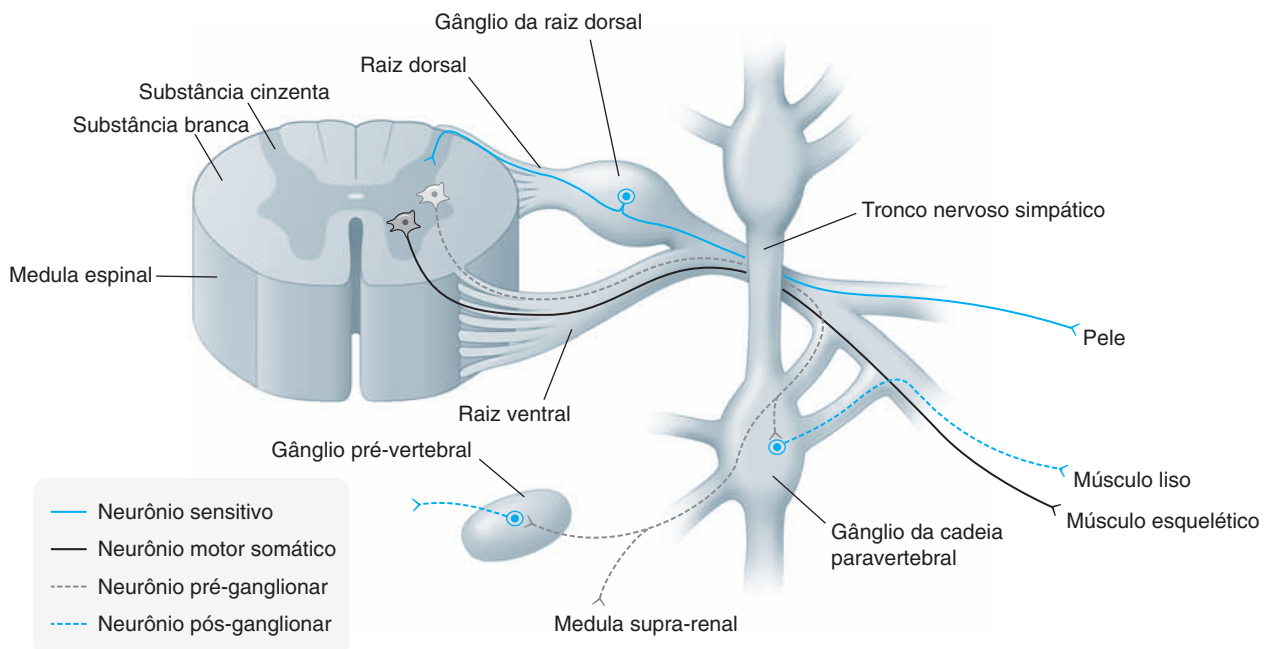



Fig. 7.1 Organização do sistema nervoso periférico. O sistema nervoso periférico possui componentes sensitivos, motores somáticos e autônomos. Os neurônios sensitivos (*linha azul sólida*) surgem principalmente na pele ou nas articulações, possuem corpos celulares e núcleos nos gânglios da raiz dorsal e projetam-se em neurônios localizados no corno dorsal da medula espinal. Os neurônios motores somáticos (*linha preta sólida*) surgem no corno ventral da medula espinal, saem através das raízes ventrais e unem-se a fibras de neurônios sensitivos para formar nervos espinais que, a seguir, inervam a musculatura esquelética. O componente autônomo do sistema nervoso periférico consiste em um sistema de dois nervos: os dois nervos são denominados neurônios *pré-ganglionar* e *pós-ganglionar,* respectivamente. Os neurônios pré-ganglionares simpáticos (*linha cinzenta tracejada*) surgem no corno ventral dos segmentos torácico e lombar da medula espinal e projetam-se em neurônios pós-ganglionares nos gânglios paravertebrais e pré-vertebrais. Os neurônios pós-ganglionares simpáticos (*linha azul tracejada*) inervam muitos órgãos, incluindo o músculo liso. A medula supra-renal também é inervada por neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso simpático (ver Fig. 7.2). Os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos (*não ilustrados*) surgem em núcleos do tronco encefálico e segmentos sacrais da medula espinal e projetam-se em neurônios pós-ganglionares, em gânglios localizados próximo aos órgãos inervados.

Anatomia do Sistema Nervoso Simpático

O sistema nervoso simpático é também conhecido como **sistema toracolombar**, visto que suas fibras pré-ganglionares originam-se do primeiro segmento torácico ao segundo ou terceiro segmento lombar da medula espinal (Fig. 7.2). Especificamente, os corpos celulares dos nervos pré-ganglionares surgem das colunas **intermediolaterais** na medula espinal. Os nervos pré-ganglionares abandonam a medula espinal nas raízes ventrais de cada nível vertebral e fazem conexões sinápticas com neurônios pós-ganglionares nos gânglios simpáticos. Os gânglios simpáticos localizam-se, em sua maioria, nas cadeias simpáticas, que consistem em 25 pares de gânglios interconectados situados de cada lado da coluna vertebral. Os primeiros três gânglios simpáticos, cujas fibras pós-ganglionares seguem com

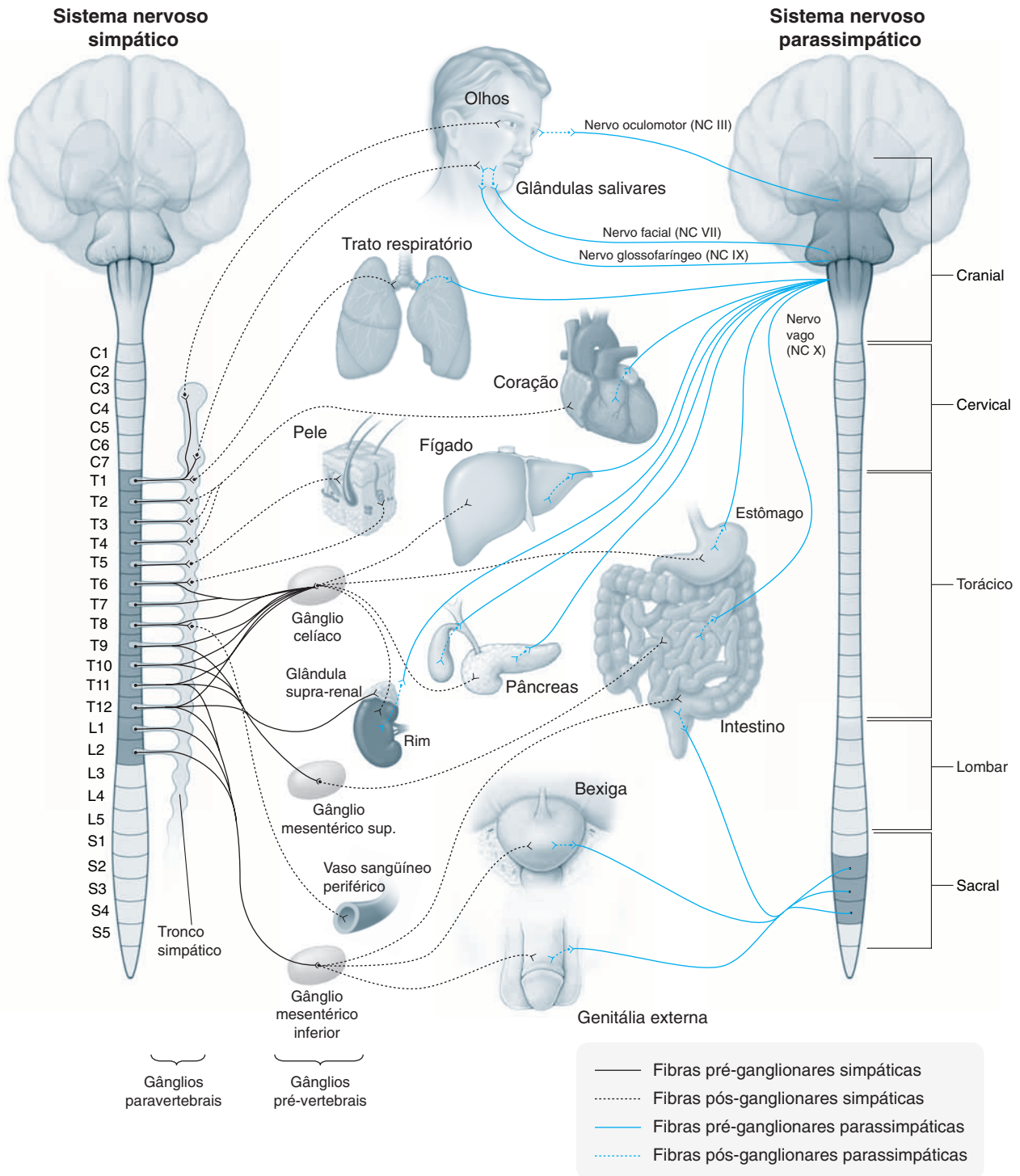



Fig. 7.2 Padrões de inervação simpática e parassimpática. Os neurônios pré-ganglionares simpáticos surgem nos segmentos torácico e lombar da medula espinal. Os neurônios pré-ganglionares simpáticos projetam-se em neurônios pós-ganglionares nos gânglios situados próximo à medula espinal, mais notavelmente os gânglios paravertebrais, e nos gânglios pré-vertebrais localizados próximo à aorta. Em geral, os gânglios parassimpáticos situam-se próximo aos órgãos que inervam. Por conseguinte, os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos, que surgem em núcleos do tronco encefálico e segmentos sacrais da medula espinal, são geralmente longos e projetam-se em neurônios pós-ganglionares curtos.

os nervos espinais cervicais, são denominados **gânglio cervical superior**, **gânglio cervical médio** e **gânglio cervical inferior**. O gânglio cervical superior inerva a pupila, as glândulas salivares e as glândulas lacrimais, bem como os vasos sangüíneos e as glândulas sudoríparas na cabeça e na face (Fig. 7.2). Os neurônios pós-ganglionares que surgem nos gânglios cervicais médio e inferior, bem como nos gânglios torácicos, inervam o coração e os pulmões. As fibras que surgem dos gânglios paravertebrais remanescentes inervam as glândulas sudoríparas, os músculos pilomotores e os vasos sangüíneos do músculo esquelético e da pele por todo o corpo.

Os neurônios pós-ganglionares que inervam o trato GI até o colo sigmóide, incluindo o fígado e o pâncreas, originam-se dos gânglios localizados anteriormente à aorta, nas origens dos vasos sangüíneos celíaco, mesentérico superior e mesentérico inferior (Fig. 7.2). Por conseguinte, esses gânglios, conhecidos em seu conjunto como **gânglios pré-vertebrais**, são denominados **gânglio celíaco**, **gânglio mesentérico superior** e **gânglio mesentérico inferior**, respectivamente. Ao contrário dos gânglios paravertebrais, os gânglios pré-vertebrais possuem longas fibras pré-ganglionares e fibras pós-ganglionares curtas.

A **medula supra-renal** encontra-se no interior das glândulas supra-renais, localizadas na superfície superior dos rins. A medula supra-renal contém células neuroendócrinas pós-sinápticas (Fig. 7.2). Ao contrário dos neurônios pós-ganglionares simpáticos, que sintetizam e liberam norepinefrina, as células neuroendócrinas da medula supra-renal sintetizam primariamente epinefrina (85%) e liberam esse neurotransmissor na corrente sangüínea, em lugar de fazê-lo em sinapses, num órgão-alvo específico (ver Cap. 9).

A atividade do sistema nervoso simpático é modulada por numerosos agentes farmacológicos. Conforme discutido no Cap. 9, o sistema nervoso simpático possui uma distribuição de tipos de receptores adrenérgicos específica de órgãos. Essa expressão específica de receptores para órgãos permite aos fármacos modular seletivamente a atividade simpática. Por exemplo, certos agonistas simpáticos, como o **salbutamol**, podem dilatar seletivamente os bronquíolos, enquanto determinados antagonistas simpáticos, como o **metoprolol**, podem diminuir seletivamente a freqüência e a contratilidade cardíacas.

Anatomia do Sistema Nervoso Parassimpático

Quase todos os gânglios parassimpáticos localizam-se nos órgãos que inervam ou em sua proximidade. As fibras pré-ganglionares do sistema nervoso parassimpático originam-se no tronco encefálico ou nos segmentos sacrais da medula espinal; por conseguinte, o sistema parassimpático é também denominado **sistema craniossacral** (Fig. 7.2). Em alguns casos, os neurônios pré-ganglionares parassimpáticos podem seguir um percurso de quase um metro antes de fazer sinapse com seus alvos pós-ganglionares. As fibras nervosas pré-ganglionares do nervo craniano (NC) III, o **nervo oculomotor**, surgem de uma região do tronco encefálico, denominada **núcleo de Edinger-Westphal**, e inervam a pupila, estimulando a sua constrição. A medula oblonga do cérebro contém núcleos para as fibras nervosas parassimpáticas nos NC VII, IX e X. As fibras parassimpáticas no nervo facial (NC VII) estimulam a secreção salivar pelas glândulas submaxilares e sublinguais, bem como a produção de lágrimas pela glândula lacrimal. As fibras parassimpáticas do nervo craniano IX, o **nervo glossofaríngeo**, estimulam a glândula parótida. O nervo craniano X, denominado **nervo vago**, fornece inervação parassimpática para os principais órgãos do tórax e do abdome, incluindo o coração, a árvore traqueobrônquica, os rins e o sistema GI até o colo proximal. Os nervos parassimpáticos que se originam na região sacral da medula espinal inervam a parte restante do colo, a bexiga e a genitália.

A atividade do sistema nervoso parassimpático é modulada por numerosos agentes farmacológicos. Por exemplo, o **betanecol** é um parassimpaticomimético que promove a motilidade do trato GI e do trato urinário.

Os antagonistas da atividade parassimpática incluem a **atropina**, um fármaco utilizado localmente para dilatar as pupilas ou sistemicamente para aumentar a freqüência cardíaca, e o **ipratrópio**, um fármaco utilizado para dilatar os bronquíolos. Esses agentes, bem como outros fármacos, são discutidos no Cap. 8.

Nervos Motores e Sensitivos Periféricos

As fibras do sistema nervoso somático inervam diretamente seus alvos, os músculos estriados (Fig. 7.1). Esses neurônios originam-se nos **cornos ventrais** da medula espinal e saem através das **raízes ventrais**. Alcançam as **raízes dorsais**, que transportam fibras nervosas sensitivas, para formar os **nervos espinais**. Os nervos espinais saem da coluna vertebral através dos foramens intervertebrais e, a seguir, separam-se em nervos periféricos. Os componentes somáticos dos nervos periféricos inervam diretamente os músculos. Os músculos são inervados numa **distribuição miotomal**, isto é, os neurônios que se originam de determinado nível na raiz ventral da medula espinal (por exemplo, C6) inervam músculos específicos (por exemplo, músculos flexores do antebraço).

Os neurônios sensitivos possuem corpos celulares nos **gânglios da raiz dorsal**. As terminações dos nervos sensitivos situam-se na pele e nas articulações e penetram na medula espinal através das **raízes dorsais**. Os neurônios para a sensação de vibração e posição (propriocepção) ascendem através das **colunas dorsais** da medula espinal e fazem sinapse com neurônios secundários na parte inferior da medula oblonga. Os neurônios sensitivos que transportam as sensações de dor, temperatura e toque fazem sinapse com neurônios secundários no **corno posterior da medula espinal**. A informação sensorial é codificada numa **distribuição dermatomal**, isto é, os neurônios que se originam em determinado nível da raiz dorsal da medula espinal (por exemplo, C6) transportam a informação sensitiva correspondente a determinada área da pele (por exemplo, a face lateral do antebraço e da mão).

A atividade do sistema nervoso somático é modulada por diversos agentes farmacológicos. Por exemplo, os antagonistas da atividade da junção neuromuscular, como o **pancurônio**, são utilizados para induzir paralisia durante a cirurgia. Em contrapartida, os fármacos que aumentam a atividade da junção neuromuscular, como o **edrofônio** e a **neostigmina**, são utilizados no diagnóstico e tratamento da miastenia grave, uma doença auto-imune caracterizada por diminuição da estimulação do músculo esquelético na junção neuromuscular. Esses agentes, bem como outros fármacos, são discutidos no Cap. 8.

ANATOMIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O SNC é dividido, anatomicamente, em sete divisões principais: os **hemisférios cerebrais**, o **diencéfalo**, o **cerebelo**, o **mesencéfalo**, a **ponte**, a **medula oblonga** e a **medula espinal** (Fig. 7.3). O mesencéfalo, a ponte e a medula oblonga são, em seu conjunto, conhecidos como **tronco encefálico** e juntos conectam a medula espinal com o cérebro, o diencéfalo e o cerebelo.

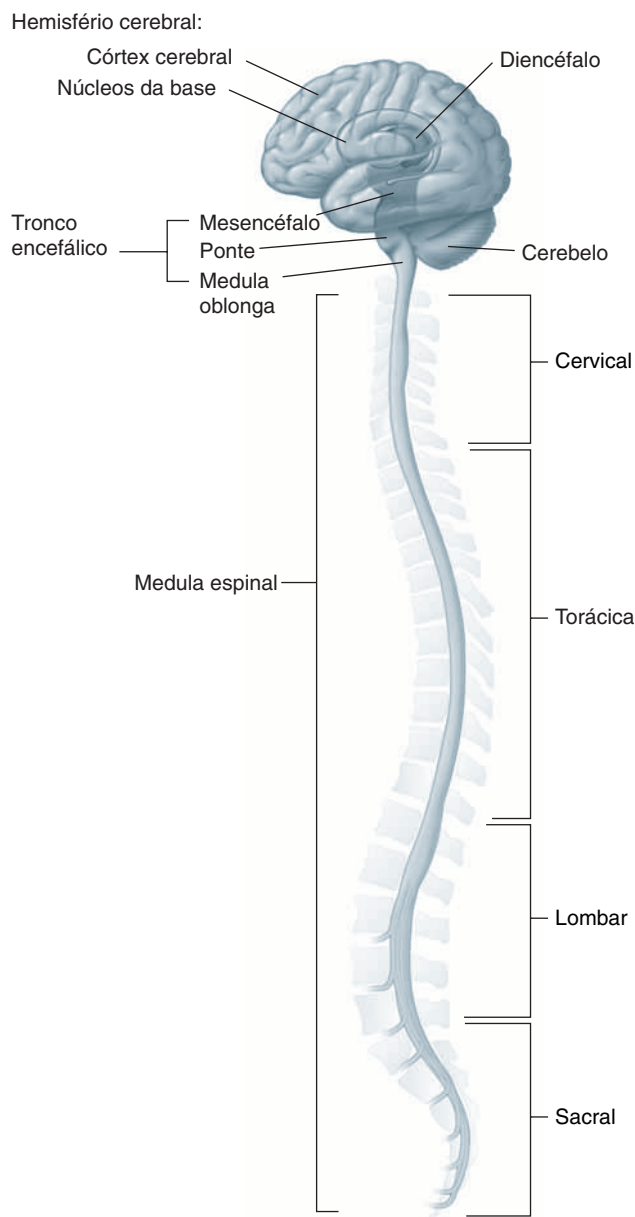



Fig. 7.3 Organização anatômica do sistema nervoso central. O sistema nervoso central é dividido em sete regiões principais: os hemisférios cerebrais, o diencéfalo (tálamo), o cerebelo, o mesencéfalo, a ponte, a medula oblonga e a medula espinal. Os hemisférios cerebrais incluem o córtex cerebral, a substância branca subjacente (*não ilustrada*) e os núcleos da base. O mesencéfalo, a ponte e a medula oblonga, juntos, formam o tronco encefálico. A medula espinal é ainda dividida em partes cervical, torácica, lombar e sacral.

Fig. 7.4 Anatomia dos hemisférios cerebrais. A. Nesta vista lateral, os hemisférios cerebrais são divididos em quatro lobos — frontal, parietal, occipital e temporal — que são tanto estrutural quanto funcionalmente distintos uns dos outros. **B.** Um corte sagital dos hemisférios cerebrais mostra o corpo caloso e o giro do cíngulo. O corpo caloso conecta os hemisférios esquerdo e direito e coordena as suas ações. O giro do cíngulo faz parte do sistema límbico e possui uma localização imediatamente superior ao corpo caloso. **C.** Os núcleos da base incluem o núcleo caudado e o putâmen, que em seu conjunto são conhecidos como *estriado,* e o globo pálido (medialmente ao putâmen, *não ilustrado*). O tálamo situa-se medialmente aos núcleos da base. As setas indicam a trajetória dos neurônios na cápsula interna, um feixe de substância branca que transporta comandos motores do córtex para a medula espinal.

Cérebro

Os hemisférios cerebrais constituem a maior divisão do cérebro humano. Essas estruturas contêm diversas subdivisões, incluindo o **córtex cerebral**, sua **substância branca** subjacente e **núcleos da base** (Fig. 7.4). Os hemisférios cerebrais são divididos em lados esquerdo e direito, conectados pelo **corpo caloso**. O córtex cerebral é responsável pelas funções de alto nível, incluindo percepção sensorial, planejamento e ordenação das funções motoras, funções cognitivas, como raciocínio abstrato, e linguagem. O córtex é dividido, anatômica e funcionalmente, nos lobos **frontal**, **temporal**, **parietal** e **occipital** (Fig. 7.4A). O córtex possui sub-regiões com funções específicas. Por exemplo, a estimulação de parte do giro pré-central, situado no lobo frontal, induz a função motora periférica (movimento), e a ablação dessa estrutura inibe o movimento. Do ponto de vista farmacológico, o córtex cerebral constitui um local de ação de numerosos fármacos, algumas vezes como parte de seu mecanismo de ação intencional e, outras vezes, como efeito colateral. Os **barbitúricos** e os **benzodiazepínicos** (ver Cap. 11) são hipnóticos e sedativos comumente prescritos que potencializam a ação dos neurotransmissores inibitórios no córtex. Acredita-se também que os **anestésicos gerais** (ver Cap. 15) possuem efeitos sobre o córtex cerebral.

A substância branca cerebral, que inclui o corpo caloso (Fig. 7.4B), transmite sinais entre o córtex e outras áreas do sistema nervoso central e de uma área do córtex para outra. A substância branca consiste basicamente em axônios mielinizados que, a exemplo de outras áreas do cérebro, possuem uma rede vascular associada de pequenas artérias, veias e capilares. É ao redor desses pequenos vasos que as células inflamatórias acumulam-se em doenças como a esclerose múltipla, e são as pequenas arteríolas que são particularmente acometidas pela hipertensão sistêmica.

Os núcleos da base consistem em três núcleos profundos de substância cinzenta (Fig. 7.4C), incluindo o **núcleo caudado** e **putâmen** — juntos conhecidos como **estriado** — e o **globo pálido**. De modo geral, esses núcleos ajudam a iniciar e a controlar ações corticais. Essas ações incluem não apenas o movimento voluntário, como também o comportamento e certos aspectos rudimentares da cognição. As regiões dos núcleos da base responsáveis pelo movimento asseguram a execução das ações voluntárias, enquanto os movimentos irrelevantes são inibidos. Conforme observado no caso da Sra. P, a doença de Parkinson é causada pela degeneração de uma via dopaminérgica que surge na **substância negra** no mesencéfalo (ver adiante) e que termina no estriado (daí o seu nome: via ou **trato nigroestriatal**). Essa degeneração impede que os núcleos da base iniciem adequadamente a atividade motora — resultando em diminuição do movimento voluntário e tremor não-intencional — e leva ao afeto diminuído ("embotado") característico da doença de Parkinson. A **levodopa**, um componente do medicamento Sinemet tomado pela Sra. P, atua sobre o estriado para melhorar essas manifestações clínicas da doença (ver Cap. 12).

Uma borda ou "limbo" ao redor do córtex, que possui funções "mais antigas" e mais básicas, é, em sentido amplo, denominado **sistema límbico**. Esse sistema consiste no **giro do cíngulo** (Fig. 7.4B), na **formação hipocampal** (incluindo o **hipocampo** e estruturas circundantes) e nas **amígdalas**. Essas estruturas são responsáveis pelas emoções, pelo comportamento social, controle autônomo, percepção da dor e memória. Por exemplo, a perda de memória associada à doença de Alzheimer é causada pela degeneração da formação hipocampal. Na atualidade, dispõe-se apenas de alguns fármacos que atuam especificamente sobre o sistema límbico, embora muitos agentes que afetam essa região do cérebro estejam em fase de desenvolvimento. Deve-se assinalar que muitas drogas de uso abusivo (ver Cap. 17) estimulam a via de recompensa do cérebro, que inclui o ***nucleus accumbens*** e suas projeções no sistema límbico.

Diencéfalo

O diencéfalo é dividido em **tálamo** e **hipotálamo**. O tálamo, que possui vários núcleos distintos, tem uma localização medial no cérebro e situa-se inferiormente ao córtex cerebral. Alguns núcleos do tálamo ligam vias sensitivas da periferia para o córtex cerebral. Outros núcleos atuam como conexões entre os núcleos da base e o córtex. O tálamo não é um simples transmissor de sinais; com efeito, filtra e modula a informação sensorial, determinando, em parte, que sinais irão alcançar a percepção consciente.

O hipotálamo localiza-se ventralmente ao tálamo. Controla o sistema nervoso autônomo, a hipófise e comportamentos essenciais, como a fome e a termorregulação. As vias descendentes do hipotálamo medial regulam neurônios pré-ganglionares autônomos na medula oblonga e medula espinal. Em geral, acredita-se que o efeito anti-hipertensivo da **clonidina** seja mediado pela sua ação sobre os receptores presentes em neurônios do tronco encefálico controlados pelo hipotálamo (ver Cap. 9). Outros neurônios que se originam no hipotálamo medial secretam hormônios diretamente na circulação sistêmica (por exemplo, a **vasopressina** das terminações axônicas na neuro-hipófise) ou em um sistema porta que, por sua vez, controla a secreção de hormônios pela adeno-hipófise (ver Cap. 25). O hipotálamo também inicia comportamentos complexos em resposta à fome, a extremos de temperatura, à sede e ao momento do dia.

Cerebelo

O cerebelo possui uma localização inferior à extremidade posterior do cérebro e dorsal ao tronco encefálico. Possui três regiões funcionalmente distintas: o **verme do cerebelo** central, os **hemisférios do cerebelo** laterais e o pequeno **lóbulo flóculo-nodular** (Fig. 7.5). O cerebelo possui um padrão relativamente bem definido de conexões neurais, recebendo influxos de uma ampla variedade de fontes e enviando respostas primariamente para as áreas motoras do córtex cerebral, através do tálamo. O cerebelo coordena o movimento voluntário no espaço e no tempo, mantém o equilíbrio, controla os movimentos oculares e desempenha um papel na aprendizagem motora (por exemplo, na coordenação mão-olho) e em certas funções cognitivas, como o controle temporal de eventos repetitivos e a linguagem. Foram planejados poucos fármacos capazes de afetar primariamente o cerebelo. Entretanto, diversos agentes, notavelmente o álcool e certos fármacos antiepilépticos, são tóxicos para o cerebelo. Esses agentes afetam particularmente o verme do cerebelo, que controla o equilíbrio.

Tronco Encefálico

O mesencéfalo, a ponte e a medula oblonga são coletivamente conhecidos como **tronco encefálico**. O tronco encefálico conecta a medula espinal ao tálamo e córtex cerebral. É organizado com o mesencéfalo superiormente, a medula oblonga inferiormente e a ponte entre o mesencéfalo e a medula oblonga (Fig. 7.3). As vias de substância branca que interconectam a medula espinal, o cerebelo, o tálamo, os núcleos da base e o córtex cerebral seguem o seu trajeto através dessa pequena região do cérebro. Além disso, o tronco encefálico dá origem à

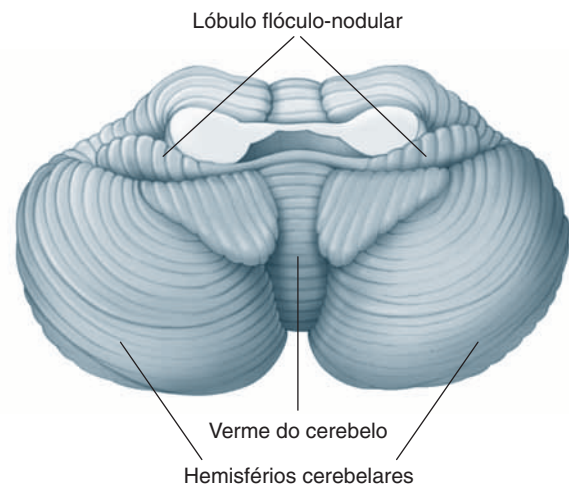



Fig. 7.5 Anatomia do cerebelo. O cerebelo é dividido nos hemisférios do cerebelo (lateralmente), verme (medialmente) e pequeno lóbulo flóculo-nodular. A área imediatamente acima do lóbulo flóculo-nodular neste desenho é um corte transversal dos pedúnculos cerebelares.

maioria dos **nervos cranianos**. Alguns desses nervos são condutos para a sensação da cabeça e da face, incluindo audição, equilíbrio e paladar. Os nervos cranianos também controlam a resposta motora aos músculos esqueléticos da mastigação, expressão facial, deglutição e movimento ocular. O tronco encefálico também regula a descarga parassimpática para as glândulas salivares e a íris.

A medula contém vários centros de controle que são essenciais à vida, incluindo centros que dirigem a descarga dos núcleos autônomos, marca-passos que regulam a freqüência cardíaca e a respiração e centros que controlam ações reflexas, como tosse e vômito. Diversas estruturas de transmissão na ponte também desempenham um papel (em associação com o mesencéfalo) na regulação de funções vitais, como a respiração. A base da ponte contém tratos de substância branca que conectam o córtex cerebral e o cerebelo. Os neurônios na **substância cinzenta central**, particularmente no mesencéfalo, emitem projeções descendentes para a medula espinal, que modulam a percepção da dor (ver Cap. 16).

Existem grupos de neurônios de projeção difusa situados em todo o tronco encefálico, hipotálamo e base circundante do cérebro. Esses núcleos, que incluem o ***locus ceruleus***, **núcleos da rafe** e vários outros, formam o **sistema de ativação reticular**, responsável pela ativação da atividade cortical, controle do ciclo vigília/sono e manutenção da consciência. Muitas drogas amplamente prescritas e ilícitas influenciam um ou mais desses núcleos.

Fig. 7.6 Anatomia da medula espinal. A medula espinal possui substância cinzenta em forma de H, que inclui os cornos dorsais e ventrais. O corno dorsal é responsável pela transmissão sensitiva para o cérebro, enquanto o corno ventral é responsável pela transmissão motora para o músculo esquelético. A substância branca transporta sinais para as divisões mais rostrais do SNC e a partir delas.

Medula Espinal

A medula espinal é a divisão mais caudal do sistema nervoso central. Estende-se da base do tronco encefálico (medula oblonga) no nível da primeira vértebra cervical até a primeira vértebra lombar. A exemplo do cérebro, a medula espinal é organizada em tratos de substância branca e regiões de substância cinzenta. Os tratos de substância branca conectam a periferia e a medula espinal com as divisões mais rostrais do SNC, enquanto a substância cinzenta forma as colunas nucleares que se localizam no centro da medula espinal, em um padrão em H (Fig. 7.6).

Os neurônios na medula espinal podem ser definidos pela sua localização espacial em relação à substância cinzenta em padrão H. Esses neurônios incluem neurônios sensitivos localizados nos cornos dorsais da substância cinzenta (H), neurônios motores situados nos cornos ventrais e interneurônios espinais. Os neurônios sensitivos transmitem a informação da periferia para as divisões mais rostrais do SNC, enquanto os neurônios motores transmitem comandos provenientes das áreas motoras centrais do córtex e tronco encefálico para os músculos periféricos. Os interneurônios conectam os neurônios sensitivos e motores e são responsáveis pela mediação de reflexos, como os reflexos tendíneos profundos, coordenando a ação de grupos musculares opostos. Como a medula espinal transporta sinais sensitivos — incluindo sensação da dor — para o sistema nervoso central, trata-se de um importante alvo para fármacos analgésicos, como os opióides (ver Cap. 16).

ORGANIZAÇÃO CELULAR DO SISTEMA NERVOSO

A organização celular do sistema nervoso autônomo e periférico envolve um número limitado de neurônios que estabelecem poucas conexões. Por exemplo, a informação somática e sensitiva é transmitida diretamente entre a medula espinal e a periferia. Os nervos autônomos são ligeiramente mais complexos, visto que o sinal deve sofrer transmissão sináptica entre um neurônio pré-ganglionar e um neurônio pós-ganglionar. Entretanto, em ambos os casos existem poucas conexões neuronais auxiliares, e ocorre pouca ou nenhuma modificação da informação.

Em contrapartida, a organização celular do sistema nervoso central é muito mais complexa. A informação não é apenas transmitida de uma área para outra; com efeito, os neurônios centrais recebem sinais de numerosas fontes e apresentam uma ampla distribuição de seus próprios axônios. Alguns neurônios fazem sinapse com centenas de milhares de outros neurônios. Além disso, nem toda conexão simpática é excitatória (isto é, destinada a despolarizar o neurônio pós-sináptico). Algumas conexões são inibitórias (isto é, destinadas a hiperpolarizar o neurônio pós-sináptico). Outros neurônios que se projetam em um neurônio-alvo podem modular a excitabilidade relativa da célula, afetando a resposta do neurônio pós-sináptico a outros sinais. A complexidade gerada por essa variabilidade é necessária para a execução dos numerosos processos complexos realizados pelo cérebro.

Embora o SNC possua uma imensa complexidade em nível de conectividade neuronal, são utilizados três modelos principais para organizar os neurônios em unidades funcionais no sistema nervoso: os **sistemas neuronais de trato longo**, os **circuitos locais** e os **sistemas divergentes de fonte única** (Fig. 7.7). O sistema nervoso periférico é organizado exclusivamente como sistema de tratos longos, enquanto o sistema nervoso central utiliza os três modelos.

Organização Neuronal de Trato Longo

A organização neuronal de trato longo envolve vias neurais que conectam áreas distantes do sistema nervoso (Fig. 7.7A). Trata-se da organização utilizada pelo sistema nervoso periférico, que, no sistema nervoso central, é importante para a transmissão de sinais de uma região para outra.

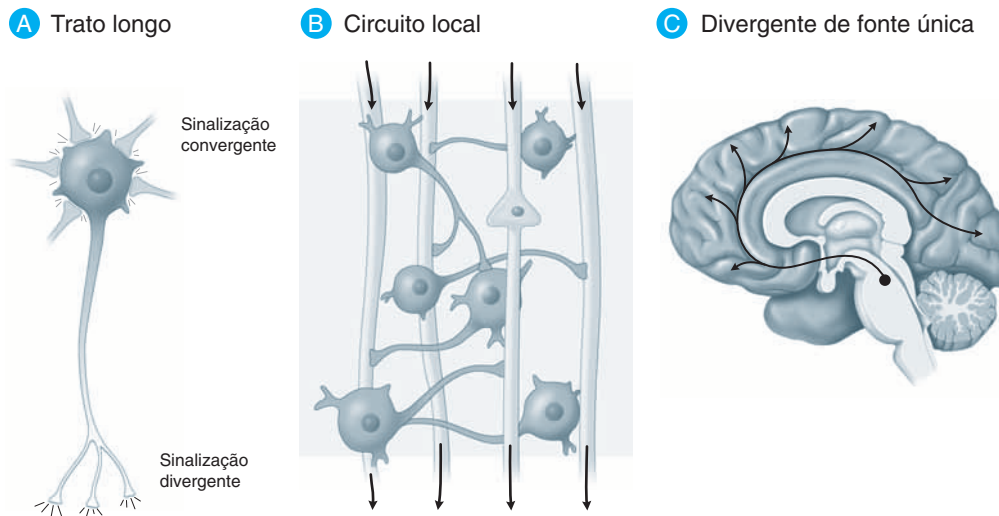



Fig. 7.7 Organização celular do sistema nervoso central. O SNC possui três modelos principais de organização. **A.** Os neurônios de trato longo atuam como transmissores entre a periferia e as áreas superiores do SNC. Os neurônios de trato longo recebem sinais de muitos neurônios diferentes (sinalização convergente) e fazem sinapse com numerosos neurônios distalmente (sinalização divergente). **B.** Os neurônios de circuito local exibem um modelo estrutural complicado, disposto em camadas, que inclui neurônios tanto excitatórios quanto inibitórios. Esses circuitos são utilizados para o processamento da informação. **C.** Os neurônios divergentes de fonte única originam-se tipicamente em um núcleo no tronco encefálico e possuem terminações axônicas que inervam milhares de neurônios, habitualmente no córtex cerebral.

No sistema nervoso periférico, os sinais são transmitidos com pouca modificação. Os neurônios sensitivos respondem a estímulos, como toque, temperatura, pressão, vibração e substâncias químicas nocivas e, se a despolarização da membrana inicial for forte o suficiente, transmitem um potencial de ação diretamente para a medula espinal. Na medula espinal, os neurônios sensitivos fazem sinapse diretamente com neurônios motores somáticos, formando arcos reflexos, e com neurônios espinais ascendentes, que transmitem a informação para níveis superiores. Os neurônios motores transportam a informação diretamente da medula espinal através das raízes ventrais e projetam-se diretamente nas placas motoras terminais dos músculos por eles inervados. Os tratos axônicos longos dos neurônios sensitivos e motores periféricos são reunidos em feixes e seguem o seu trajeto como nervos periféricos.

Conforme descrito anteriormente, os neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo formam conexões sinápticas com neurônios pós-ganglionares em gânglios de localização pré-vertebral, paravertebral ou nas proximidades dos órgãos viscerais inervados. Tipicamente, o neurônio pré-ganglionar estabelece conexões sinápticas com até vários milhares de neurônios pós-ganglionares, uma organização denominada **sinalização divergente**. Embora a sinalização divergente resulte em algum processamento e modificação da informação, o sistema nervoso autônomo geralmente não modifica de modo apreciável os sinais neurais.

Ao contrário dos neurônios das vias periféricas, os neurônios nos sistemas de tratos longos do sistema nervoso central não apenas transmitem sinais, como também os integram e modificam. Os neurônios de tratos longos do SNC exibem uma sinalização divergente, como os neurônios autônomos, mas também recebem conexões sinápticas de muitos neurônios proximais (**sinalização convergente**). O SNC utiliza neurotransmissores tanto excitatórios quanto inibitórios para a localização de um sinal, uma estratégia conhecida como **sinalização central-circundante**. Por exemplo, a percepção sensitiva no SNC pode localizar com precisão um sinal através da ativação de neurônios corticais que mapeiam uma área do corpo e através da inibição de neurônios que mapeiam áreas circundantes do corpo.

Organização Neuronal de Circuito Local

Os **neurônios de circuito local** *mantêm uma conectividade primariamente na área imediata*. Em geral, esses neurônios são responsáveis pela *modulação* da transmissão de sinais (Fig. 7.7B). Por exemplo, os neurônios do córtex cerebral estão organizados em camadas, habitualmente em número de seis. Enquanto a informação flui para uma camada e fora de uma camada diferente através de conexões de trato longo, as ligações entre as camadas processam os sinais e interpretam os influxos. As conexões sinápticas locais podem ser tanto excitatórias quanto inibitórias, assegurando a transmissão de apenas determinados padrões de influxos. Por exemplo, a informação que se origina nos neurônios do gânglio geniculado lateral penetra no córtex visual primário através de uma conexão de trato longo, denominado **trato óptico**. Em uma área do córtex destinada a perceber linhas, os neurônios de saída só serão excitados se os neurônios de entrada descarregarem um padrão particular, designando, neste caso, uma linha em determinada orientação. O sinal de saída pode servir então como influxo para outra área do cérebro com capacidade de reconhecer formas. Se esta área receber um padrão apropriado de linhas proveniente das fontes apropriadas, poderá reconhecer determinado objeto, como a grade de um jogo da velha.

Organização Neuronal Divergente de Fonte Única

Os núcleos no tronco encefálico, no hipotálamo e no prosencéfalo basal seguem a **organização em circuito divergente de fonte única** (Fig. 7.7C), em que *os neurônios que se originam de um núcleo inervam numerosas células-alvo*. Como a organização neuronal divergente de fonte única envolve a ação de sinais de uma ampla variedade de neurônios, é também comumente designada como **sistema difuso de organização**. Em lugar de estimular diretamente seus alvos, os neurônios divergentes exercem tipicamente uma influência moduladora ao utilizar neurotransmissores — em geral, aminas biogênicas (ver adiante) — que atuam sobre receptores acoplados à proteína G. Esses receptores alteram o potencial em repouso e a condutân-

QUADRO 7.1 Sistemas Neuronais Divergentes de Fonte Única

ORIGEM	NEUROTRANSMISSOR	FUNÇÕES
Substância negra (mesencéfalo)	Dopamina	Possibilita o movimento voluntário; emoção, pensamento, armazenamento da memória
Locus ceruleus (ponte)	Norepinefrina	Vigilância; responsividade a estímulos inesperados
Núcleos da rafe (medula oblonga, ponte e mesencéfalo)	Serotonina	Percepção da dor; responsividade dos neurônios corticais; humor (?)
Núcleo basal de Meynert	Acetilcolina	Estado de alerta
Núcleo tegmental pedunculopontino	Acetilcolina	Ciclo de sono/vigília
Núcleo túbero-mamilar (hipotálamo)	Histamina	Reatividade do prosencéfalo

cia dos canais iônicos das membranas neuronais nas quais estão localizados, alterando, assim, a facilidade de despolarização desses neurônios. Os neurônios que formam circuitos divergentes de fonte única geralmente não possuem bainha de mielina, visto que suas influências moduladoras variam no decorrer de minutos ou horas, em lugar de frações de segundo. Além disso, seus axônios são altamente ramificados, permitindo conexões sinápticas com grande número de neurônios-alvo.

Os principais sistemas neuronais divergentes de fonte única estão resumidos no Quadro 7.1. Incluem os neurônios dopaminérgicos pigmentados, que dão origem à **substância negra**, que inervam amplamente o estriado e são responsáveis pela regulação da atividade de neurônios que controlam ações voluntárias (Fig. 7.8A). Especificamente, os neurônios no trato nigroestriatal excitam vias distais que iniciam o movimento, enquanto inibem as vias que o suprimem. O trato nigroestriatal sofre degeneração na doença de Parkinson, explicando, assim, o motivo pelo qual a Sra. P apresenta uma escassez de movimento. Outros neurônios dopaminérgicos mediais à substância negra projetam-se no córtex pré-frontal e influenciam os processos de pensamento.

Outro exemplo de circuito divergente de fonte única envolve o núcleo noradrenérgico na ponte, denominado ***locus ceruleus*** (Fig. 7.8B). Os neurônios que se originam nesse núcleo inervam amplamente o córtex cerebral e o cerebelo e mantêm vigilância e responsividade a estímulos inesperados. Assim, drogas como a **cocaína**, que inibe a recaptação de catecolaminas, como a norepinefrina, podem ativar esse sistema e causar hipervigilância (ver Cap. 17).

Os neurônios que se originam nos núcleos da rafe, no tronco encefálico caudal, utilizam o neurotransmissor **serotonina** e são responsáveis pela modulação de sinais de dor na medula espinal e no *locus ceruleus* (Fig. 7.8B). Outros neurônios que se originam nos núcleos da rafe inervam amplamente o prosencéfalo, modulando a responsividade dos neurônios no córtex. Os neurônios serotoninérgicos regulam o estado de vigília e o sono, e foi aventada a hipótese de que a disfunção do sistema serotoninérgico pode constituir uma causa de depressão. Como os antidepressivos bloqueiam a recaptação de serotonina, essa classe de fármacos pode ativar a via serotoninérgica dos núcleos da rafe (ver Cap. 13).

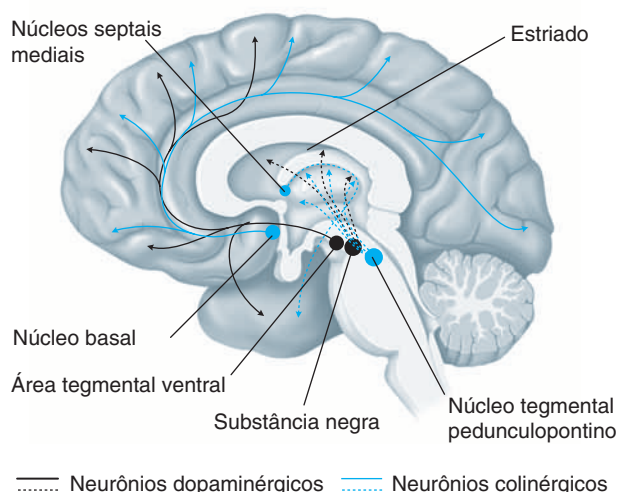
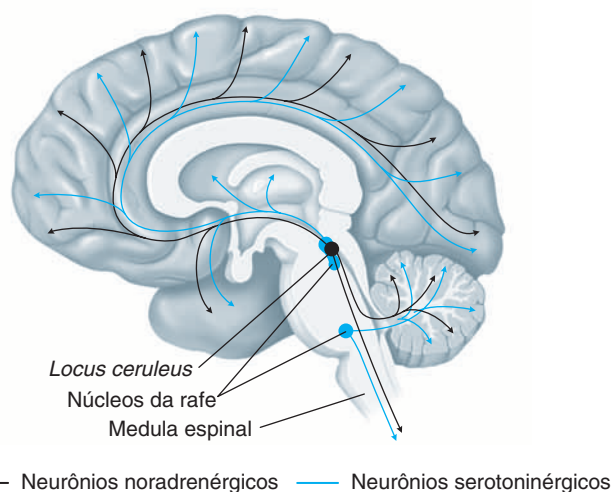



Fig. 7.8 Sistemas neuronais difusos. A. Os neurônios dopaminérgicos (*em preto*) surgem na substância negra e área tegmental ventral e projetam-se no estriado e córtex cerebral, respectivamente. Esses neurônios estão associados à iniciação do movimento e às vias de recompensa do cérebro. Os neurônios colinérgicos (*em azul*) originam-se no núcleo basal, núcleo tegmental pedunculopontino e núcleos septais mediais. Esses neurônios, que se projetam amplamente pelo cérebro, são responsáveis pela manutenção do ciclo de sono-vigília e pela regulação da transmissão sensitiva. **B.** Os neurônios noradrenérgicos (*em preto*) originam-se no *locus ceruleus* e inervam todo o cérebro. Esses neurônios são responsáveis pela manutenção do estado de alerta. Os neurônios serotoninérgicos (*em azul*) surgem nos núcleos da rafe e projetam-se no diencéfalo, núcleos da base e, através do mesencéfalo basal, nos hemisférios cerebrais, bem como no cerebelo e na medula espinal. Acredita-se que os neurônios serotoninérgicos desempenham um papel na modulação do afeto e da dor.

Três outros núcleos importantes que inervam amplamente o córtex são o **núcleo basal de Meynert**, o **núcleo tegmental pedunculopontino** e o **núcleo túbero-mamilar**. O núcleo basal e o núcleo tegmental pedunculopontino utilizam a **acetilcolina** como neurotransmissor (Fig. 7.8A). O primeiro núcleo projeta-se no córtex e regula o estado de alerta, enquanto o segundo núcleo controla os ciclos de sono-vigília e a reatividade. As células no prosencéfalo basal que recebem influxos do núcleo tegmental pedunculopontino sofrem degeneração em várias doenças, incluindo a doença de Alzheimer. O núcleo túbero-mamilar utiliza o neurotransmissor **histamina** (ver adiante) e pode ajudar a manter a reatividade através de suas ações sobre o prosencéfalo. A sonolência induzida pelos anti-histamínicos de primeira geração — antagonistas dos receptores H1 de histamina utilizados no tratamento de alergias (ver Cap. 42) — pode ser causada pela inibição da transmissão envolvendo os neurônios do núcleo túbero-mamilar.

NEUROFISIOLOGIA

NEUROTRANSMISSORES

O sistema nervoso periférico utiliza apenas dois neurotransmissores: a acetilcolina e a norepinefrina (Fig. 7.9). Em contrapartida, o SNC utiliza não apenas uma ampla variedade de pequenas moléculas neurotransmissoras, incluindo a acetilcolina e a norepinefrina (Quadro 7.2), como também numerosos **peptídios neuroativos**. Esses peptídios podem ser transmitidos concomitantemente com os pequenos neurotransmissores e, em geral, desempenham um papel neuromodulador.

As pequenas moléculas de neurotransmissores podem ser organizadas em várias categorias amplas, com base na sua estrutura e função (Fig. 7.10). A primeira categoria, constituída pelos neurotransmissores de **aminoácidos**, inclui o **glutamato**,

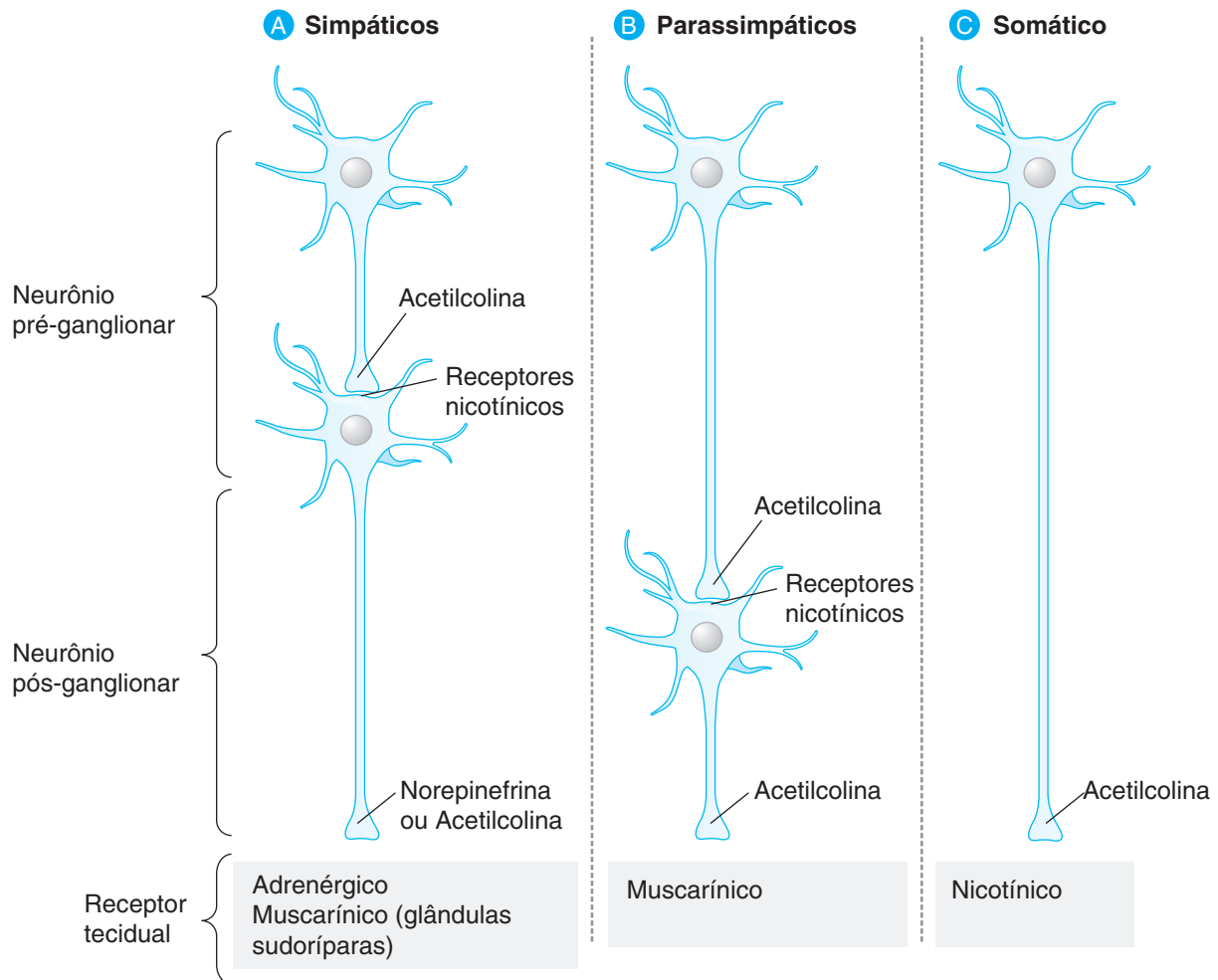



Fig. 7.9 Neurotransmissores no sistema nervoso periférico. São necessários apenas dois neurotransmissores para mediar a neurotransmissão do sistema nervoso periférico. A acetilcolina é liberada por neurônios pré-ganglionares simpáticos e parassimpáticos, neurônios pós-ganglionares parassimpáticos, neurônios motores somáticos e neurônios pós-ganglionares simpáticos que inervam as glândulas sudoríparas. Todos os outros neurônios pós-ganglionares simpáticos liberam norepinefrina. A acetilcolina estimula os receptores nicotínicos de acetilcolina nos neurônios pós-ganglionares simpáticos e parassimpáticos e na junção neuromuscular. A acetilcolina estimula os receptores muscarínicos de acetilcolina nas glândulas sudoríparas e tecidos inervados por neurônios pós-ganglionares parassimpáticos. A norepinefrina estimula os receptores α e β-adrenérgicos nos tecidos (à exceção das glândulas sudoríparas) inervados por neurônios pós-ganglionares simpáticos.

QUADRO 7.2 Neurotransmissores de Pequenas Moléculas no Sistema Nervoso Central

NEUROTRANSMISSOR	SUBTIPO DE RECEPTOR	MODELO DO RECEPTOR	MECANISMO
GABA	$GABA_A$	Ionotrópico	↓ cAMP
	$GABA_B$	Metabotrópico	↑ Condutância do Cl^-
			↑ Condutância do K^+, Cl^-
Glicina	Subunidades α, β	Ionotrópico	↑ Condutância do Cl^-
Glutamato, Aspartato	AMPA	Ionotrópico	↑ Condutância do Na^+, K^+
	Cainato	Ionotrópico	↑ Condutância do Na^+, K^+
	NMDA	Ionotrópico	↑ Condutância do Na^+, K^+, Ca^{2+}
	mGlu (1-7)	Metabotrópico	↓ cAMP
			↑ IP_3/DAG/Ca^{2+}
Dopamina	D1, D5	Metabotrópico	↑ cAMP
	D2, D3, D4	Metabotrópico	↓ cAMP; ↑ K^+, ↓ condutância do Ca^{2+}
Norepinefrina	α_1	Metabotrópico	↑ IP_3/DAG/Ca^{2+}
	α_2	Metabotrópico	↓ cAMP; ↑K^+, ↓ condutância do Ca^{2+}
	β_1, β_2, β_3	Metabotrópico	↑ cAMP
Serotonina	$5\text{-}HT_1$	Metabotrópico	↓ cAMP; ↑ condutância do K^+
	$5\text{-}HT_2$	Metabotrópico	↑ IP_3/DAG/Ca^{2+}
	$5\text{-}HT_3$	Ionotrópico	↑ Condutância do Na^+, K^+
	$5\text{-}HT_{4\text{-}7}$	Metabotrópico	↑ cAMP
Histamina	H_1	Metabotrópico	↑ IP_3/DAG/Ca^{2+}
	H_2	Metabotrópico	↑ cAMP
	H_3	Desconhecido	Desconhecido
Acetilcolina	Nicotínico	Ionotrópico	↑ Condutância do Na^+, K^+, Ca^{2+}
	Muscarínico	Metabotrópico	↑IP_3/DAG/Ca^{2+}
			↓ cAMP; ↑ condutância do K^+
Adenosina	P_1	Metabotrópico	↓ cAMP; ↓ Ca^{2+}, ↑ condutância do K^+
	P_{2X}	Ionotrópico	↑ Condutância do Ca^{2+}, K^+, Na^+
	P_{2Y}	Metabotrópico	↑ IP_3/DAG/Ca^{2+}

Os neurotransmissores podem ser organizados em várias categorias, incluindo aminoácidos, aminas biogênicas, acetilcolina, adenosina e óxido nítrico. Cada neurotransmissor pode ligar-se a um ou mais receptores. À exceção do receptor de NO, que é intracelular (não mostrado), todos os outros receptores de moléculas pequenas localizam-se na superfície celular. Esses receptores de superfície celular podem ser ionotrópicos ou metabotrópicos. O mecanismo de ação de cada receptor está indicado. Além dos neurotransmissores de pequenas moléculas, foram identificados mais de 50 peptídios neuroativos. Os receptores AMPA, cainato e NMDA foram designados com base nos agonistas que os ativam seletivamente. AMPA, ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiônico; NMDA, N-metil-D-aspartato; cAMP, 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico; DAG, diacilglicerol; IP_3, inositol-1,4,5-trifosfato.

o **aspartato**, o **GABA** e a **glicina**. Os neurotransmissores de **aminas biogênicas**, que derivam de aminoácidos descarboxilados, incluem a **norepinefrina**, a **dopamina**, a **epinefrina**, a **serotonina** e a **histamina**. A **acetilcolina**, que não é um aminoácido nem uma amina biogênica, é utilizada como neurotransmissor tanto no SNC quanto no sistema nervoso periférico. As purinas **adenosina** e **trifosfato de adenosina** (ATP) também são utilizadas na neurotransmissão central, embora suas funções não tenham sido estudadas com tanto detalhe quanto as de outros neurotransmissores. Recentemente, foi constatado que o gás lipossolúvel **óxido nítrico** (NO), que possui muitos efeitos nos tecidos periféricos, atua como neurotransmissor passível de difusão no SNC.

Neurotransmissores de Aminoácidos

Os aminoácidos neurotransmissores constituem os neurotransmissores excitatórios e inibitórios primários do SNC. São utilizados dois tipos de aminoácidos neurotransmissores: os aminoácidos ácidos, o glutamato e o aspartato, que são primariamente excitatórios, e os aminoácidos neutros, o GABA e a glicina, que são primariamente inibitórios. O glutamato, o aspartato e a glicina são alfa-aminoácidos, que também constituem as unidades de construção na síntese de proteínas. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório, que atua sobre receptores tanto ionotrópicos (canais iônicos regulados por ligantes) quanto metabotrópicos (acoplados à proteína G) (ver Cap. 11). A excitação excessiva de certos receptores de glutamato constitui um dos mecanismos pelos quais a lesão isquêmica provoca morte neuronal. Por esse motivo, os receptores de glutamato representam um importante alvo para pesquisa farmacêutica. Entretanto, até o momento, dispõe-se de poucos agentes terapêuticos de uso clínico que se ligam seletivamente a receptores de glutamato. O GABA, que também é discutido no Cap. 11, constitui o principal neurotransmissor inibitório no SNC. Várias classes de agentes terapêuticos, mais notavelmente os barbitúricos e os benzodiazepínicos, ligam-se a receptores de GABA e, através de mecanismos alostéricos, potencializam o efeito do GABA endógeno.

Aminas Biogênicas

As aminas biogênicas (juntamente com a acetilcolina) são utilizadas pelos sistemas neuronais difusos para modular funções complexas do sistema nervoso central, como estado de alerta e consciência. No sistema nervoso periférico, a norepinefrina

Aminoácidos Neurotransmissores

Ácido aspártico — Ácido glutâmico — Glicina — Ácido γ-aminobutírico (GABA)

Aminas Biogênicas Neurotransmissoras

Dopamina — Epinefrina — Norepinefrina — Histamina — Serotonina

Outros Neurotransmissores

Adenosina — Acetilcolina — Óxido nítrico

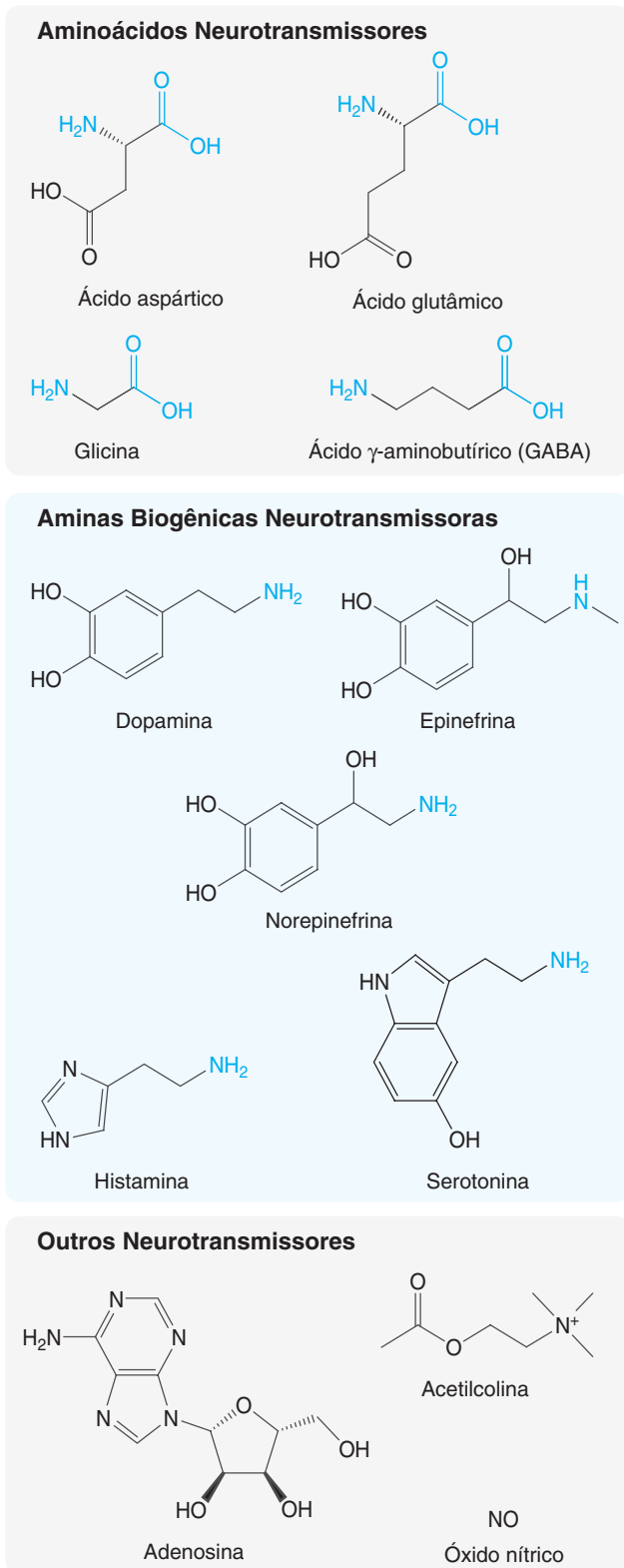



Fig. 7.10 Estruturas dos neurotransmissores de pequenas moléculas. Os principais neurotransmissores de pequenas moléculas podem ser divididos em duas amplas categorias. Os aminoácidos constituem os principais neurotransmissores excitatórios (glutamato e aspartato) e inibitórios (glicina e ácido γ-aminobutírico) no SNC. Seus grupos amino e ácido carboxílico são mostrados em azul. As aminas biogênicas são os principais neurotransmissores moduladores do SNC. A amina é mostrada em azul. A dopamina, a norepinefrina e a epinefrina compartilham um grupo catecol comum; a histamina possui um grupo imidazol; e a serotonina, um grupo indol. A acetilcolina (um neurotransmissor nos sistemas moduladores difusos do SNC), a adenosina e o óxido nítrico (NO) não se enquadram em nenhuma categoria estrutural. A ordem de ligação é 2,5 para a ligação nitrogênio–oxigênio no NO, de força intermediária entre uma ligação dupla e ligação tripla.

é liberada por neurônios pós-ganglionares simpáticos, produzindo a resposta simpática. A medula supra-renal é um tecido neuroendócrino que libera a amina biogênica epinefrina na circulação, em resposta ao estresse.

Todas as aminas biogênicas são sintetizadas a partir de precursores de aminoácidos. Com base nesses precursores, as aminas biogênicas podem ser divididas em três categorias. As catecolaminas (dopamina, norepinefrina e epinefrina) são derivadas da tirosina. A indolamina serotonina é sintetizada a partir do triptofano. A **histamina** é formada a partir da histidina. Essas três categorias são descritas de modo sucinto, adiante.

Todas as catecolaminas derivam da tirosina, numa série de reações bioquímicas (Fig. 7.11). Em primeiro lugar, a tirosina é oxidada a **L-diidroxifenilalanina (L-DOPA)**. A seguir, a L-DOPA é descarboxilada a dopamina. No caso da Sra. P, a L-DOPA (levodopa) é um dos componentes da medicação utilizada para compensar a perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra. (A dopamina não constitui um agente terapêutico efetivo na doença de Parkinson, visto que não atravessa a barreira hematoencefálica; ver adiante.) Os receptores dopaminérgicos centrais têm sido o alvo de uma ampla variedade de agentes terapêuticos. Por exemplo, tanto os precursores da dopamina quanto os agonistas diretos do receptor de dopamina são utilizados no tratamento da doença de Parkinson, conforme discutido no Cap. 12. Os antagonistas dos receptores de dopamina têm sido utilizados com sucesso no tratamento dos sintomas psicóticos da esquizofrenia; esse assunto também é discutido no Cap. 12. Certas drogas de abuso, como a cocaína e as anfetaminas, podem ativar vias de recompensa do cérebro, que dependem da neurotransmissão dopaminérgica, conforme discutido no Cap. 17.

A dopamina é sintetizada a partir da tirosina e da L-DOPA no citoplasma; a seguir, é transportada em vesículas sinápticas. Nos neurônios dopaminérgicos, a dopamina contida nas vesículas sinápticas é liberada como neurotransmissor. Nos neurônios adrenérgicos e noradrenérgicos, a dopamina é convertida em norepinefrina no interior das vesículas sinápticas pela enzima **dopamina-β-hidroxilase**. Em um pequeno número de neurônios e na medula supra-renal, a norepinefrina é então transportada de volta ao citoplasma, onde é metilada a epinefrina. O Cap. 9 trata da farmacologia dos fármacos cujos alvos consistem nos receptores adrenérgicos periféricos, incluindo tanto agonistas, como broncodilatadores e vasopressores, quanto antagonistas, como agentes anti-hipertensivos. Várias classes de agentes terapêuticos atuam sobre os receptores adrenérgicos centrais. A **clonidina** é um agonista parcial que atua sobre receptores α_2-pré-sinápticos. Alguns **antidepressivos** aumentam a concentração sináptica de norepinefrina através de bloqueio de sua recaptação (**antidepressivos tricíclicos [ATC]**), enquanto outros aumentam o reservatório intracelular de norepinefrina disponível para liberação sináptica através da inibição de sua degradação química (**inibidores da monoamina oxidase [IMAO]**).

A **5-hidroxitriptamina** (5-HT, também conhecida como **serotonina**) é formada a partir do aminoácido triptofano por oxidação enzimática na posição 5, seguida de descarboxilação enzimática. Essa seqüência de reações assemelha-se àquela utilizada na síntese de dopamina, embora as enzimas envolvidas nas reações sejam diferentes (Fig. 7.12). A neurotransmissão serotoninérgica serve de alvo para diversas classes de fármacos. Os antidepressivos tricíclicos, que bloqueiam a recaptação de norepinefrina, também bloqueiam a recaptação de serotonina. **Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS)**, que atuam de modo mais seletivo sobre os transportadores de

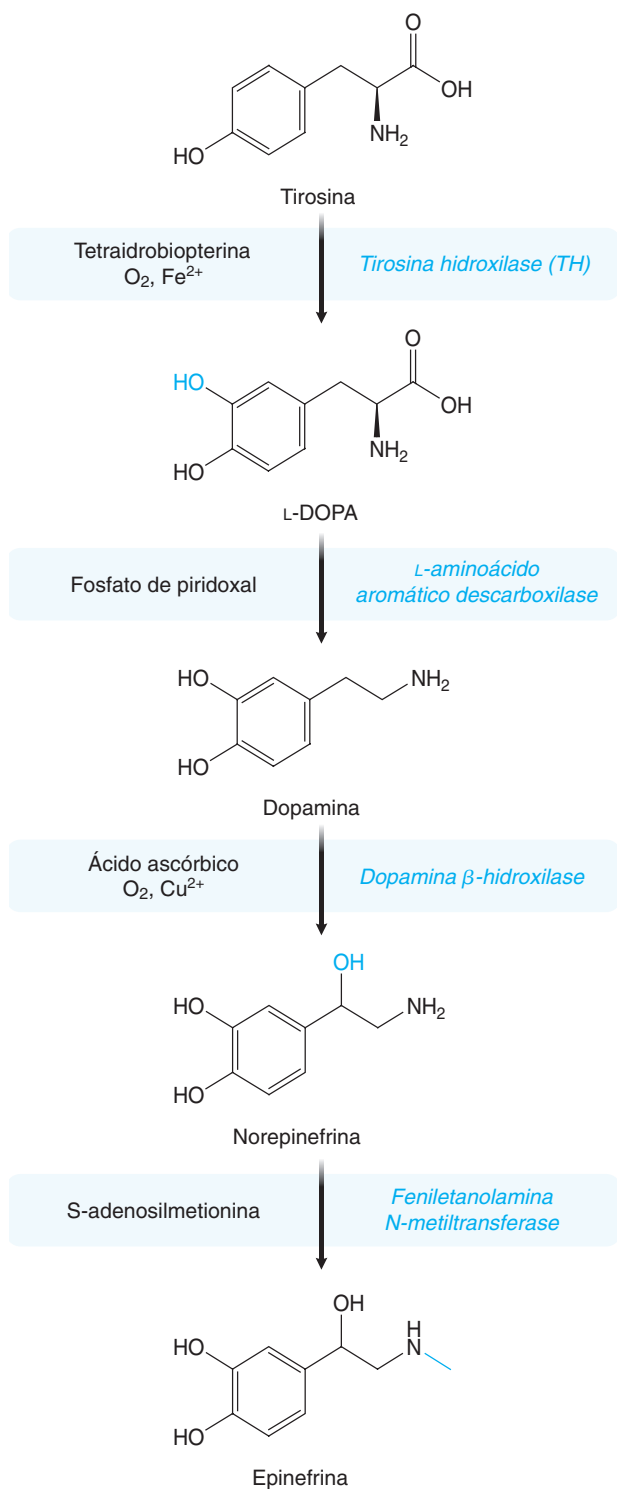



Fig. 7.11 Síntese das catecolaminas. Todas as catecolaminas são sintetizadas a partir da tirosina. As reações enzimáticas seqüenciais resultam de hidroxilação da tirosina para formar L-DOPA, descarboxilação da L-DOPA para formar dopamina, hidroxilação da dopamina para formar norepinefrina e metilação da norepinefrina para formar epinefrina. Dependendo das enzimas (*mostradas em letras azuis*) expressas em determinado tipo de neurônio pré-sináptico, a seqüência de reações pode ser interrompida em qualquer uma das últimas três etapas, de modo que a dopamina, a norepinefrina ou a epinefrina podem constituir o produto final que é sintetizado e utilizado como neurotransmissor.

Triptofano

Triptofano hidroxilase (TPH)

5-Hidroxitriptofano

L-aminoácido aromático descarboxilase

5-Hidroxitriptamina (Serotonina)

Fig. 7.12 Síntese da 5-hidroxitriptamina (serotonina). O triptofano é inicialmente oxidado pela triptofano hidroxilase (TPH) e, a seguir, descarboxilado pela L-aminoácido aromático descarboxilase, produzindo serotonina.

recaptação de serotonina, também são utilizados no tratamento da depressão. O papel dos neurônios serotoninérgicos na depressão e os vários tratamentos para a depressão que atuam sobre a neurotransmissão serotoninérgica são discutidos de modo mais pormenorizado no Cap. 13.

A histamina é formada por descarboxilação do aminoácido histidina. A histamina atua como neurotransmissor difuso no SNC, embora poucos agentes terapêuticos sejam direcionados intencionalmente para a neurotransmissão histaminérgica central. Muitos histamínicos foram desenvolvidos para atuar sobre receptores de histamina H1 periféricos, onde a histamina medeia a resposta inflamatória a estímulos alérgicos. Vários agentes terapêuticos dirigidos para os receptores de histamina H2 são utilizados no tratamento da doença ulcerosa péptica (ver Caps. 42 e 45). Conforme assinalado anteriormente, a ação dos antagonistas dos receptores de histamina H1 sobre os receptores de histamina centrais pode produzir o efeito adverso de sonolência.

Outros Neurotransmissores de Pequenas Moléculas

A acetilcolina desempenha um importante papel na neurotransmissão periférica. Na junção neuromuscular, essa molécula é utilizada por neurônios motores somáticos para despolarizar o músculo estriado. No sistema nervoso autônomo, a acetilcolina

é o neurotransmissor empregado por todos os neurônios pré-ganglionares e por neurônios pós-ganglionares parassimpáticos. As múltiplas funções da acetilcolina no sistema nervoso periférico estimularam o desenvolvimento de uma ampla variedade de fármacos tendo como alvo a neurotransmissão colinérgica periférica. Esses agentes incluem paralisantes musculares, que interferem na neurotransmissão, na placa motora terminal, inibidores da acetilcolinesterase, que aumentam a concentração local de acetilcolina ao interferir na degradação metabólica do neurotransmissor, e agonistas e antagonistas específicos de receptores.

No SNC, a acetilcolina atua como neurotransmissor de sistema difuso. À semelhança das aminas biogênicas, acredita-se que a acetilcolina regula o sono e o estado de vigília. O **donepezil**, um inibidor reversível da acetilcolinesterase, que atua nas sinapses colinérgicas centrais, ajuda a "avivar" pacientes com demência (ver Cap. 8). Os agentes anticolinérgicos periféricos podem causar bloqueio colinérgico central e, portanto, resultar em efeitos adversos significativos. Por exemplo, o agente antimuscarínico **escopolamina** pode causar sonolência, amnésia, fadiga e sono sem sonhos. Em contrapartida, os agonistas colinérgicos, como a **pilocarpina**, podem induzir efeitos adversos de reatividade cortical e estado de alerta.

Os neurotransmissores **purinérgicos**, adenosina e trifosfato de adenosina, desempenham um papel na neurotransmissão central. Essa função é mais evidente nos efeitos da **cafeína**, que é um antagonista competitivo nos receptores de adenosina, produzindo leve efeito estimulante. Neste caso, os receptores de adenosina, que estão localizados em neurônios noradrenérgicos *pré-sinápticos,* atuam para inibir a liberação de norepinefrina. O antagonismo desses receptores de adenosina pela cafeína faz com que a liberação de norepinefrina não seja inibida, produzindo os efeitos estimulantes característicos da droga.

O óxido nítrico, que despertou grande interesse como vasodilatador periférico, atua no cérebro como neurotransmissor. Ao contrário dos outros neurotransmissores de pequenas moléculas, o NO difunde-se através da membrana neuronal e liga-se a seus receptores no interior da célula-alvo. Acredita-se que os receptores de NO residem em neurônios pré-sinápticos, permitindo que o NO atue como mensageiro retrógrado. Enquanto os efeitos vasodilatadores periféricos do NO constituem um alvo para muitos agentes terapêuticos, nenhum deles exerce ações como neurotransmissor central.

Neuropeptídios

Os peptídios neuroativos constituem a última classe importante de neurotransmissores. Muitos neuropeptídios também exercem ações endócrinas, autócrinas e parácrinas. Os principais exemplos de famílias de peptídios neuroativos incluem os **opióides**, as **taquicininas**, as **secretinas**, as **insulinas** e as **gastrinas**. Os neuropeptídios também incluem os fatores de liberação e de inibição dos hormônios hipofisários, como o **hormônio de liberação da corticotropina (CRH)**, o **hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH)**, o **hormônio de liberação da tireotropina (TRH)**, o **hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GRH)** e a **somatostatina**. A família de peptídios opióides abrange as **encefalinas**, as **dinorfinas** e as **endorfinas**. Os receptores de opióides, que estão amplamente distribuídos em áreas da medula espinal e do cérebro envolvidas na sensação de dor, constituem os principais alvos farmacológicos dos analgésicos opióides, como a morfina (ver Cap. 16), e de algumas drogas de abuso, como a heroína (ver Cap. 17).

A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA

No caso da Sra. P, foi administrada L-DOPA, o precursor imediato da dopamina, em lugar do próprio neurotransmissor. Ao contrário da L-DOPA, que tem a capacidade de passar do sangue para o tecido cerebral, onde atua, por exemplo, no tratamento da doença de Parkinson da Sra. P, a dopamina é incapaz de cruzar essa fronteira. A razão dessa exclusão é a existência de um filtro seletivo, denominado **barreira hematoencefálica**, que regula o transporte de muitas moléculas do sangue para o cérebro (Fig. 7.13). A barreira hematoencefálica protege o tecido cerebral de substâncias tóxicas que circulam no sangue, bem como de neurotransmissores, como epinefrina, norepinefrina, glutamato e dopamina, que exercem efeitos sistêmicos nos tecidos do corpo mas que se ligariam a receptores no SNC, causando efeitos indesejáveis, se o seu acesso fosse permitido.

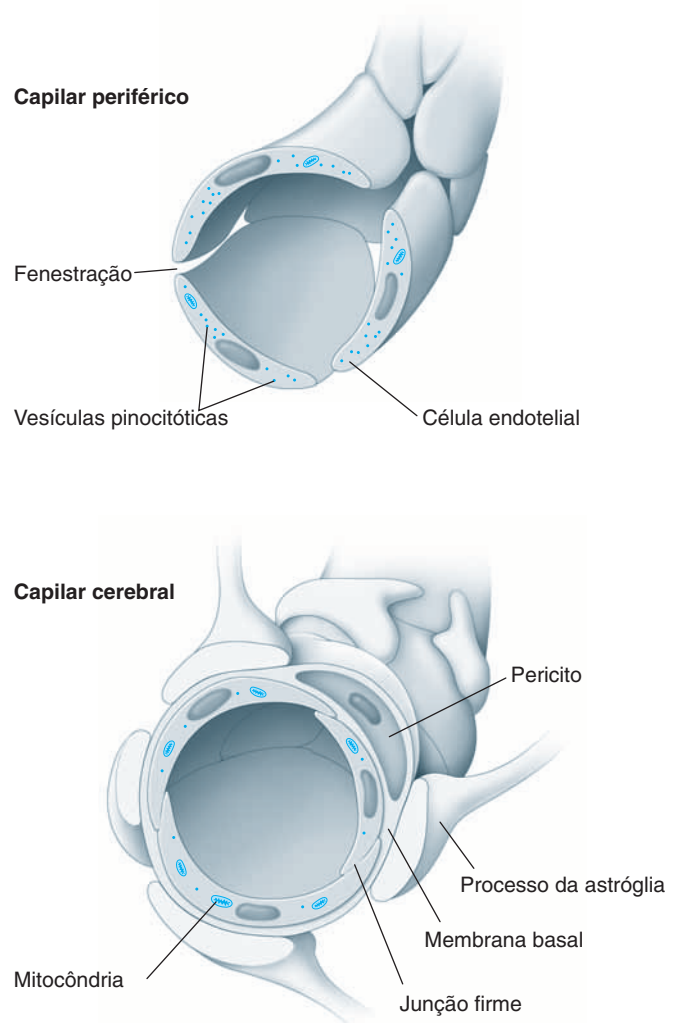



Fig. 7.13 Características dos capilares no sistema nervoso central em comparação com a vasculatura periférica. Na periferia, as células endoteliais capilares possuem lacunas (denominadas *fenestrações*) entre elas e utilizam vesículas pinocitóticas intracelulares para facilitar o transporte transcapilar de líquido e moléculas solúveis. Em contrapartida, os vasos do SNC são selados por junções firmes existentes entre as células endoteliais. As células apresentam menos vesículas pinocitóticas e são circundadas por pericitos e processos da astróglia. Além disso, as células endoteliais capilares no SNC apresentam mais mitocôndrias do que as células endoteliais nos vasos sistêmicos; essas mitocôndrias podem refletir as necessidades energéticas das células endoteliais do SNC para o transporte de certas moléculas no SNC e de outras moléculas fora do SNC.

A base estrutural da barreira hematoencefálica resulta na estrutura singular da microcirculação cerebral. Na maioria dos tecidos, existem pequenas lacunas, denominadas **fenestrações**, entre as células endoteliais que revestem a microvasculatura. Essas lacunas permitem a difusão de moléculas de água e pequenas moléculas através do revestimento sem qualquer resistência, enquanto impedem a filtração de grandes moléculas e células. No SNC, as células endoteliais formam junções firmes, que impedem a difusão de pequenas moléculas através da parede vascular. Além disso, ao contrário das células endoteliais periféricas, as células endoteliais do SNC geralmente não apresentam vesículas pinocitóticas para transporte do líquido da luz do vaso sangüíneo para o espaço extracelular. Além disso, os vasos sangüíneos no SNC são recobertos por processos celulares derivados da **astróglia**. Esses processos desempenham um importante papel no transporte seletivo de certos nutrientes do sangue para os neurônios centrais.

Na ausência de um mecanismo de transporte seletivo, a barreira hematoencefálica geralmente exclui as substâncias hidrossolúveis. Em contrapartida, as substâncias lipofílicas, incluindo gases lipossolúveis importantes, como o oxigênio e o dióxido de carbono, geralmente podem difundir-se através das membranas endoteliais. O coeficiente de partição óleo–água fornece um bom indicador da facilidade com que uma pequena molécula pode penetrar no SNC. As substâncias lipofílicas com altos coeficientes de partição óleo–água geralmente podem difundir-se através da barreira hematoencefálica, enquanto as substâncias hidrofílicas com baixos coeficientes de partição óleo–água são tipicamente excluídas (Fig. 7.14).

Muitos nutrientes hidrofílicos importantes, como a glicose e vários dos aminoácidos, não seriam capazes de atravessar a barreira hematoencefálica sem a existência de transportadores específicos. Por exemplo, a glicose é transportada através da barreira por um **transportador de hexose**, que permite ao nutriente deslocar-se ao longo de seu gradiente de concentração, em um processo denominado **difusão facilitada**. Os aminoácidos são transportados por três transportadores diferentes: um tipo de transportador para grandes aminoácidos neutros, como a valina e a fenilalanina; um transportador para aminoácidos neutros menores e aminoácidos polares, como a glicina e o glutamato, respectivamente; e um terceiro para a alanina, serina e cisteína. A L-DOPA é transportada pelo transportador dos aminoácidos neutros grandes, porém a própria dopamina é excluída pela barreira hematoencefálica. Por esse motivo, administra-se L-DOPA em lugar de dopamina em pacientes com doença de Parkinson. Entretanto, após refeição com alto teor de proteína, o transportador pode ser sobrepujado, e, em conseqüência, o transporte de L-DOPA pode tornar-se ineficaz. Isso explica a queixa da Sra. P de que o seu medicamento tornou-se menos efetivo quando começou a seguir uma dieta rica em proteínas. A barreira hematoencefálica também contém diversos canais iônicos, que asseguram a manutenção das concentrações de íons no cérebro em níveis homeostáticos.

Fig. 7.14 Capacidade relativa de compostos do sangue de penetrar no cérebro. Em geral, existe uma correlação entre o coeficiente de partição óleo–água de um composto e a sua capacidade de penetrar no cérebro a partir da circulação sistêmica. Transportadores específicos facilitam a entrada de certos compostos (*quadrados*) no cérebro, como a glicose (transportador de glicose) e a L-DOPA (transportador de L-aminoácidos neutros grandes). Os transportadores também bombeiam certos compostos para fora do SNC (*losangos*), como o fenobarbital e a fenitoína. A barreira hematoencefálica metabólica, que consiste em várias das enzimas envolvidas no metabolismo de drogas, também limita a concentração de certas drogas no SNC.

Assim como determinados nutrientes hidrofílicos vitais têm acesso ao tecido cerebral através de transportadores específicos, muitos compostos lipofílicos potencialmente tóxicos podem ser excluídos do cérebro por uma classe de proteínas, conhecidas como **transportadores de resistência a múltiplos fármacos** (**MDR**, *multiple drug resistance*). Esses transportadores bombeiam compostos hidrofóbicos para fora do cérebro, de volta à luz dos vasos sangüíneos. (Observe que são encontrados transportadores de MDR em muitos tipos de células, onde desempenham um importante papel em processos como resistência das células tumorais a agentes quimioterápicos.) Uma **barreira hematoencefálica metabólica** contribui com uma camada de proteção contra compostos tóxicos; essa barreira é mantida por enzimas que metabolizam compostos transportados nas células endoteliais do SNC. Uma dessas enzimas, a **L-aminoácido aromático descarboxilase** (algumas vezes denominada **DOPA descarboxilase**), metaboliza a L-DOPA periférica a dopamina, que é incapaz de atravessar a barreira hematoencefálica. Por esse motivo, o medicamento da Sra. P inclui um segundo componente, a **carbidopa**, que é um inibidor da DOPA descarboxilase. A carbidopa assegura que a L-DOPA não seja metabolizada perifericamente a dopamina antes de atravessar a barreira hematoencefálica. É importante assinalar que a própria carbidopa é incapaz de atravessar a barreira hematoencefálica, de modo que ela não interfere na conversão da L-DOPA em dopamina no SNC.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Este capítulo trata da organização anatômica dos sistemas nervosos periférico e central, da transmissão e processamento de sinais elétricos e químicos pelos neurônios, dos principais neurotransmissores utilizados por neurônios do SNC e da estrutura e função da barreira hematoencefálica. Embora ele introduza alguns fármacos específicos como exemplos, a discussão concentra-se nos princípios gerais de anatomia e neurotransmissão que são importantes para compreender a ação de todos os agentes farmacológicos que afetam o sistema nervoso. Os capítulos remanescentes desta seção irão discutir sistemas neurotransmissores e agentes específicos que atuam sobre o sistema nervoso periférico e sistema nervoso central. Assim, os Caps. 8 e 9 descrevem os sistemas colinérgicos e adrenérgicos periféricos, enquanto o Cap. 10 discute a produção de anestesia local pela inibição da transmissão elétrica através dos neurônios periféricos e espinais. O Cap. 11 descreve a neurotransmissão excitatória e inibitória central. Embora poucos agentes terapêuticos atualmente disponíveis utilizem a neurotransmissão glutamatér-

gica, duas classes principais de fármacos, os benzodiazepínicos e os barbitúricos, afetam a neurotransmissão GABAérgica ao potencializar o efeito do GABA no receptor $GABA_A$. O Cap. 12 discute os sistemas dopaminérgicos e descreve de modo mais detalhado o conceito — introduzido neste capítulo — de que alguns dos sintomas que caracterizam a doença de Parkinson podem ser aliviados por fármacos que aumentam a transmissão dopaminérgica. O Cap. 12 também explica como a inibição da transmissão dopaminérgica pode aliviar alguns dos sintomas da esquizofrenia, implicando que a dopamina pode desempenhar algum papel nessa doença. O Cap. 13 trata dos fármacos que modificam o afeto, isto é, as manifestações externas do humor. Esses agentes incluem os antidepressivos, que bloqueiam a recaptação ou que inibem o metabolismo das aminas biogênicas, a norepinefrina e a serotonina, bem como o "estabilizador do humor", o lítio, que se acredita afete uma via de transdução de sinais. O Cap. 14 explora a farmacologia da neurotransmissão elétrica anormal, incluindo a ação dos bloqueadores de canais, como a **fenitoína**, que bloqueiam a propagação de potenciais de ação, inibindo, portanto, muitos tipos de convulsões. O Cap. 15 descreve a farmacologia dos anestésicos gerais, cujo mecanismo de ação continua sendo uma área de investigação ativa. O Cap. 16 discute a farmacologia da analgesia, incluindo agonistas dos receptores opióides e analgésicos não-opióides. Para concluir, o Cap. 17 trata dos mecanismos de dependência e abuso de drogas, as principais drogas de uso abusivo e os tratamentos para a adicção.

Leitura Sugerida

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds. *Principles of neural science*. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. (*Livro que contém informações detalhadas sobre neuroanatomia e neurofisiologia humanas*.)

Princípios da Farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo e Periférico

8

Farmacologia Colinérgica

Alireza Atri, Michael S. Chang e Gary R. Strichartz

Introdução
Caso
Bioquímica e Fisiologia da Neurotransmissão Colinérgica
Síntese da Acetilcolina
Armazenamento e Liberação da Acetilcolina
Receptores Colinérgicos
Receptores Muscarínicos
Receptores Nicotínicos
Degradação da Acetilcolina
Efeitos Fisiológicos da Transmissão Colinérgica
Junção Neuromuscular
Efeitos Autônomos
Efeitos sobre o SNC
Classes e Agentes Farmacológicos
Inibidores da Síntese, do Armazenamento e da Liberação de Acetilcolina
Inibidores da Acetilcolinesterase
Classes Estruturais
Aplicações Clínicas
Agonistas dos Receptores
Agonistas dos Receptores Muscarínicos
Agonistas dos Receptores Nicotínicos
Antagonistas dos Receptores
Antagonistas dos Receptores Muscarínicos
Antagonistas dos Receptores Nicotínicos
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

A farmacologia colinérgica trata das propriedades do neurotransmissor **acetilcolina** (**ACh**). As funções das vias colinérgicas são complexas, mas envolvem, em geral, a junção neuromuscular (JNM), o sistema nervoso autônomo e o sistema nervoso central. Apesar das numerosas ações fisiológicas importantes da ACh, as aplicações terapêuticas atuais dos fármacos colinérgicos e anticolinérgicos são limitadas, devido à natureza ubíqua e complicada das vias colinérgicas e, portanto, à dificuldade inerente em efetuar uma intervenção farmacológica específica sem provocar efeitos adversos. Todavia, os medicamentos com atividades colinomiméticas e anticolinérgicas apresentam aplicação clínica disseminada em virtude de seus efeitos sobre o cérebro (particularmente sobre a cognição e o comportamento), a junção neuromuscular, o coração, os olhos, os pulmões e os tratos genitourinário e gastrintestinal.

Outros capítulos relevantes que tratam das aplicações da farmacologia colinérgica incluem o Cap. 16, o Cap. 45 e o Cap. 46.

■ Caso

Este fato aconteceu em 1744. Os colonos da Virgínia capturam Opechancanough, Chefe Guerreiro dos powhatanos e tio de Pocahontas. Openchancanough é considerado um mestre estrategista e tem

a reputação de ser um guerreiro impiedoso. Entretanto, um correspondente da colônia fornece um retrato bem diferente do chefe capturado: "As fadigas excessivas que ele enfrentou debilitaram o seu organismo; sua carne tornou-se flácida; os tendões perderam o seu tônus e a sua elasticidade; e suas pálpebras estavam tão pesadas que ele não conseguia enxergar, a não ser que fossem levantadas pelos seus ajudantes. . . era incapaz de andar; porém o seu espírito, erguendo-se acima de seu corpo destroçado, ainda comandava [seus seguidores] da maca em que era transportado pelos seus índios." Enquanto Opechancanough ainda se encontrava numa prisão em Jamestown, descobre-se que, depois de um período de inatividade, ele consegue levantar-se sozinho do chão e ficar em pé.

Acredita-se que a história de Opechancanough fornece a primeira descrição documentada da miastenia grave, uma doença neuromuscular decorrente da produção de anticorpos de auto-imunidade dirigidos contra os receptores colinérgicos na junção neuromuscular. Em 1934, quase dois séculos depois, a médica inglesa Mary Broadfoot Walker encontra vários pacientes com sintomas semelhantes de fraqueza muscular, que a fazem lembrar dos sintomas de pacientes com envenenamento por tubocurare. Confiante em seus achados, a Dra. Walker administra um antídoto, a fisostigmina, aos seus pacientes imobilizados. Os resultados são surpreendentes – em poucos minutos, os pacientes são capazes de levantar-se e de andar pelo quarto. A Dra. Walker descobre, assim, a primeira medicação verdadeiramente efetiva para a miastenia grave. Apesar da importância dessa sua descoberta, ela é ridicularizada pela maior parte da comunidade científica, porque o tratamento melhora os sintomas da miastenia grave de modo muito mais rápido e efetivo do que se poderia acreditar. Somente muitos anos depois é que a comunidade científica aceita os seus achados.

QUESTÕES

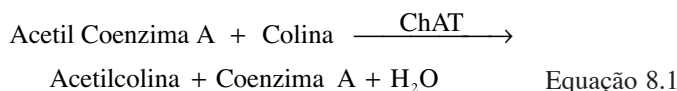
- **1.** Por que o envenenamento por tubocurare e a miastenia grave produzem sintomas semelhantes?
- **2.** Qual o uso terapêutico do tubocurare, se houver algum?
- **3.** Como a fisostigmina melhora os sintomas da miastenia grave?
- **4.** Por que é perigoso administrar fisostigmina a todo paciente com fraqueza muscular?
- **5.** Quais os outros usos terapêuticos da fisostigmina?

BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA DA NEUROTRANSMISSÃO COLINÉRGICA

A síntese, o armazenamento e a liberação de acetilcolina obedecem a uma seqüência semelhante de etapas em todos os neurônios colinérgicos. Os efeitos específicos da ACh em determinada sinapse colinérgica são determinados, em grande parte, pelo tipo de receptor de ACh presente nessa sinapse. Os receptores colinérgicos são divididos em duas grandes classes. Os **receptores colinérgicos muscarínicos** (mAChR) estão ligados à proteína G e são expressos nas sinapses terminais de todas as fibras pós-ganglionares parassimpáticas e de algumas fibras pós-ganglionares simpáticas, nos gânglios autônomos e no SNC. Os **receptores colinérgicos nicotínicos** (nAChR) consistem em canais iônicos regulados por ligantes, que estão concentrados pós-sinapticamente em numerosas sinapses excitatórias. A **acetilcolinesterase** (AChE), a enzima responsável pela degradação da acetilcolina, também representa um importante alvo farmacológico. Nesta seção, a descrição da bioquímica de cada um desses alvos farmacológicos é seguida de uma discussão dos efeitos fisiológicos da acetilcolina na junção neuromuscular, no sistema nervoso autônomo e no SNC.

SÍNTESE DA ACETILCOLINA

A acetilcolina é sintetizada em uma única etapa a partir da colina e da acetil coenzima A (acetil CoA) pela enzima **colina acetiltransferase** (**ChAT**)**:**

$$\text{Acetil Coenzima A} + \text{Colina} \xrightarrow{\text{ChAT}} \text{Acetilcolina} + \text{Coenzima A} + H_2O \qquad \text{Equação 8.1}$$

No SNC, a colina utilizada na síntese de acetilcolina provém de três fontes. Cerca de 35 a 50% da colina produzida pela acetilcolinesterase na fenda sináptica (ver adiante) são transportados de volta para a terminação axônica, onde constituem cerca da metade da colina utilizada na síntese de ACh. As reservas plasmáticas de colina também podem ser transportadas até o cérebro na forma do lipídio fosfatidilcolina, que é então metabolizada a colina livre. (A incorporação da colina em fosfatidilcolina é essencial, visto que a própria colina é incapaz de atravessar a barreira hematoencefálica.) A colina também é armazenada em fosfolipídios, na forma de fosforilcolina, a partir da qual pode ser utilizada, quando necessário.

A acetil CoA que participa da reação provém principalmente da glicólise e é produzida, em última análise, pela enzima piruvato desidrogenase. Embora a síntese de acetil CoA ocorra na membrana interna das mitocôndrias, a colina acetiltransferase localiza-se no citoplasma. Foi formulada a hipótese de que o citrato atua como carreador da acetil CoA da mitocôndria para o citoplasma, onde o citrato é então liberado pela citrato liase.

O passo limitante na taxa de síntese de ACh não é mediado pela colina acetiltransferase, mas pela captação de colina para o neurônio. Existem dois processos responsáveis pelo transporte da colina. O primeiro deles consiste na difusão facilitada de baixa afinidade (K_m = 10–100 μM). Esse sistema de transporte não é saturável e é encontrado em células que sintetizam fosfolipídios contendo colina, como o epitélio da córnea. O segundo processo, que é muito mais importante, consiste num sistema de transporte de alta afinidade e dependente de sódio (K_m = 1–5 μM), que é específico das terminações nervosas colinérgicas. Como o transportador de alta afinidade é facilmente saturado (em concentrações de colina > 10 μM), ele proporciona um limite superior para o suprimento de colina na síntese de ACh. Como componente limitador de velocidade, esse transportador constitui um alvo para vários fármacos anticolinérgicos (por exemplo, **hemicolínio-3**, ver Fig. 8.1).

ARMAZENAMENTO E LIBERAÇÃO DA ACETILCOLINA

Uma vez sintetizada no citoplasma, a ACh é transportada em vesículas sinápticas para o seu armazenamento. A energia necessária para esse processo é fornecida por uma ATPase, que bombeia prótons para dentro da vesícula. O transporte de prótons para fora da vesícula (isto é, ao longo do gradiente de concentração de H^+) está acoplado à captação de ACh para dentro da vesícula (isto é, contra o gradiente de concentração de ACh) através de um canal contratransportador de ACh-H^+. Esse contratransportador representa um alvo para alguns fármacos anticolinérgicos, como o **vesamicol**, e a sua inibição resulta em um déficit de armazenamento e liberação subseqüente de

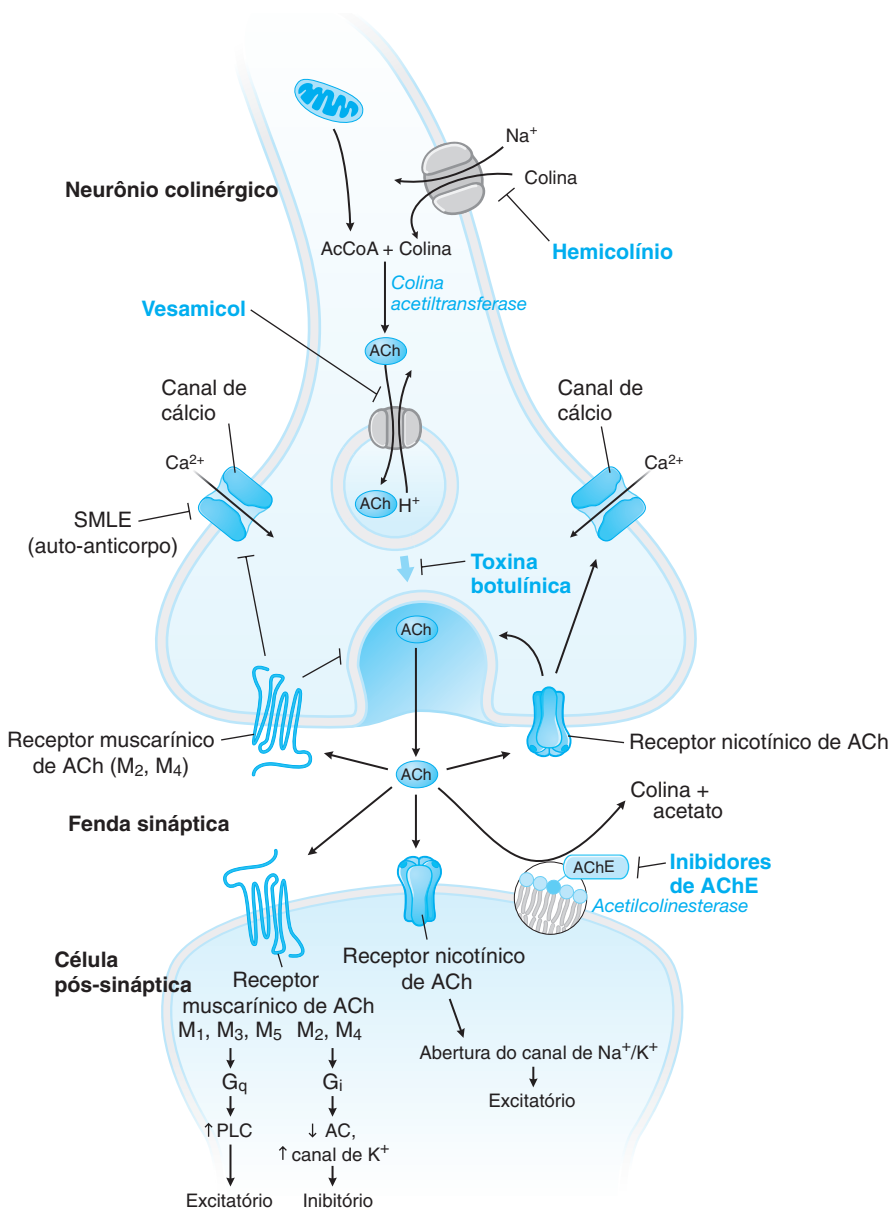



Fig. 8.1 Vias de síntese, armazenamento, liberação e degradação da acetilcolina e agentes farmacológicos que atuam sobre essas vias. A colina é transportada até a terminação nervosa colinérgica pré-sináptica por um co-transportador de Na^+-colina de alta afinidade. Esse transportador é inibido pelo hemicolínio. A enzima citosólica colina acetiltransferase catalisa a formação da acetilcolina (ACh) a partir da acetil coenzima A (AcCoA) e colina. A ACh recém-sintetizada é acondicionada (juntamente com ATP e proteoglicanos) em vesículas para o seu armazenamento. O transporte da ACh na vesícula é mediado por um contratransportador de H^+-ACh, que é inibido pelo vesamicol. As vesículas contendo ACh fundem-se com a membrana plasmática quando os níveis intracelulares de cálcio aumentam em resposta a um potencial de ação pré-sináptico, liberando o neurotransmissor na fenda sináptica. A síndrome miastênica de Lambert–Eaton (SMLE) resulta da produção de um auto-anticorpo que bloqueia o canal de Ca^{2+} pré-sináptico. A toxina botulínica impede a exocitose das vesículas pré-sinápticas, bloqueando, assim, a liberação de ACh. A acetilcolina difunde-se na fenda sináptica e liga-se a receptores pós-sinápticos e pré-sinápticos. Os receptores de acetilcolina são divididos em receptores nicotínicos e muscarínicos. Os receptores nicotínicos são canais iônicos regulados por ligantes, que são permeáveis a cátions, enquanto os receptores muscarínicos são receptores acoplados à proteína G, que alteram vias de sinalização da célula, incluindo ativação da fosfolipase C (PLC) e abertura dos canais de K^+. Os receptores nicotínicos pós-sinápticos e os receptores muscarínicos M_1, M_3 e M_5 são excitatórios; os receptores muscarínicos M_2 e M_4 pós-sinápticos são inibitórios. Os receptores nicotínicos pré-sinápticos aumentam a entrada de Ca^{2+} no neurônio pré-sináptico, aumentando, assim, a fusão das vesículas e a liberação de ACh. Os receptores muscarínicos M_2 e M_4 pré-sinápticos inibem a entrada de Ca^{2+} no neurônio pré-sináptico, diminuindo, assim, a fusão das vesículas e a liberação de ACh. A acetilcolina na fenda sináptica é degradada pela acetilcolinesterase (AChE) ligada à membrana em colina e acetato. Existem numerosos inibidores da AChE; os anticolinesterásicos clinicamente relevantes são, em sua maioria, inibidores competitivos da enzima.

ACh (Fig. 8.1). Além da ACh, as vesículas colinérgicas contêm ATP e proteoglicanos de sulfato de heparan, que servem como contra-íons para a ACh. Ao neutralizar a carga positiva da ACh, essas moléculas dispersam as forças eletrostáticas que impediriam o acondicionamento denso da ACh no interior da vesícula (o ATP liberado também atua como neurotransmissor através de receptores purinérgicos, inibindo a liberação de ACh e de norepinefrina das terminações nervosas autônomas).

A liberação de ACh na fenda sináptica ocorre através da fusão da vesícula sináptica com a membrana plasmática. O processo depende da despolarização da terminação axônica e da abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem. O aumento na concentração intracelular de Ca^{2+} facilita a ligação da sintaxina e de três proteínas SNARE (receptor protéico de fixação–fator sensível à N-etilmaleimida [NSF] solúvel) que, juntas, medeiam a fixação e a fusão das membranas vesiculares. Como resultado, o conteúdo da vesícula é liberado na fenda sináptica. (Ver Cap. 6.)

Duas reservas de ACh desempenham papéis distintos durante o processo de liberação da ACh. Uma das reservas, conhecida como compartimento de "depósito", consiste em vesículas situadas próximo à membrana plasmática da terminação axônica. A despolarização axônica provoca rápida liberação de ACh dessas vesículas. O compartimento de "reserva" serve para repor o compartimento de depósito à medida que este está sendo utilizado. É necessário uma taxa adequada de mobilização do compartimento de reserva para manter a liberação de ACh durante um período prolongado. Dessas duas reservas, o compartimento de depósito é o primeiro a ser reabastecido por vesículas carregadas de ACh recém-sintetizada; esse processo desloca algumas das vesículas mais antigas do compartimento de depósito para o compartimento de reserva.

RECEPTORES COLINÉRGICOS

Uma vez liberada na fenda sináptica, a ACh liga-se a uma de duas classes de receptores, localizados habitualmente sobre a superfície da membrana da célula pós-sináptica. Os **receptores muscarínicos** (**mAChR**) são receptores acoplados à proteína G com sete domínios transmembrana, enquanto os **receptores nicotínicos**

(**nAChR**) são canais iônicos regulados por ligantes. *Embora os receptores muscarínicos sejam sensíveis ao mesmo neurotransmissor dos receptores nicotínicos, essas duas classes de receptores colinérgicos compartilham pouca semelhança estrutural*.

Receptores Muscarínicos

A transmissão colinérgica muscarínica ocorre principalmente nos gânglios autônomos, em órgãos terminais inervados pela divisão parassimpática do sistema nervoso autônomo e no SNC. Os receptores muscarínicos pertencem à mesma família que vários outros receptores de superfície celular (como os receptores adrenérgicos), que transduzem sinais através da membrana celular e interagem com proteínas de ligação de GTP. Como todos os efeitos da ativação dos receptores muscarínicos ocorrem através das ações dessas proteínas G, existe uma latência de pelo menos 100–250 ms associada às respostas muscarínicas. (Em contrapartida, os canais nicotínicos apresentam uma latência da ordem de 5 ms.)

A ativação das proteínas G pela ligação de agonistas aos receptores muscarínicos tem vários efeitos sobre a célula. Esses efeitos consistem em inibição da adenilil ciclase (através de G_i) e estimulação da fosfolipase C, ambas mediadas por uma subunidade α da proteína G. (Ver Cap. 1.) A ativação muscarínica também influencia os canais iônicos através de moléculas de segundos mensageiros. O efeito predominante da estimulação dos mAChR consiste em aumentar a abertura de canais de potássio específicos (canais de K^+ retificadores internamente dirigidos modificados pela proteína G ou GIRKs), com conseqüente hiperpolarização da célula. Esse efeito é mediado através da subunidade βγ de uma proteína G (G_o), que se liga ao canal e aumenta sua probabilidade de estar aberto.

Nas células, foram isolados e detectados cinco cDNAs distintos para os receptores muscarínicos humanos, denominados M_1–M_5. Esses tipos de receptores formam dois grupos funcionalmente distintos. Os receptores M_1, M_3 e M_5 estão acoplados a proteínas G responsáveis pela estimulação da fosfolipase C. Por outro lado, os receptores M_2 e M_4 estão acoplados a proteínas G responsáveis pela inibição da adenilil ciclase e ativação dos canais de K^+. Os receptores de cada grupo funcional podem ser diferenciados com base nas suas respostas a antagonistas farmacológicos (Quadro 8.1). Em geral, o receptor M_1 é expresso nos neurônios corticais e gânglios autônomos; os receptores M_2, no músculo cardíaco; e os receptores M_3, no músculo liso e no tecido glandular. Como a estimulação dos receptores M_1, M_3 e M_5 facilita a excitação da célula, enquanto a estimulação dos receptores M_2 e M_4 suprime a excitabilidade celular, existe uma correlação previsível entre o subtipo de receptor e o efeito da

QUADRO 8.1 Características dos Subtipos de Receptores Colinérgicos

RECEPTOR	LOCALIZAÇÕES TÍPICAS	RESPOSTAS	MECANISMO	AGONISTA PROTÓTIPO	ANTAGONISTA PROTÓTIPO
Muscarínico M_1	Gânglios autônomos	Potencial pós-sináptico excitatório (PPSE) tardio	$G_{q/11}$ → PLC → ↑ IP_3 + ↑ DAG → ↑ Ca^{2+} + ↑ PKC	Oxotremorina	Pirenzepina
	SNC	Complexas: pelo menos despertar, atenção, analgesia			
Muscarínico M_2	Coração: nó SA	Abrandamento da despolarização espontânea; hiperpolarização	βγ da proteína G → inibição da AC e ↑ abertura dos canais de K^+		AF-DX 117
	Coração: nó AV	↓ velocidade de condução			
	Coração: átrio	↓ período refratário; ↓ força de contração			
	Coração: ventrículo	Ligeira ↓ da contratilidade			
Muscarínico M_3	Músculo liso	Contração	Igual a M_1		Hexaidrosila-difenidol
Muscarínico M_4	SNC		Igual a M_2		Himbacina
Muscarínico M_5	SNC		Igual a M_1		
Nicotínico N_M	Músculo esquelético na junção neuromuscular (JNM)	Despolarização da placa terminal; contração do músculo esquelético	Abertura dos canais de Na^+/K^+	Feniltrimetil-amônio	Tubocurarina
Nicotínico N_N	Gânglios autônomos	Despolarização e disparo do neurônio pós-ganglionar	Abertura dos canais de Na^+/K^+	Dimetilfenil-piperazínio	Trimetafano
	Medula supra-renal	Secreção de catecolaminas			
	SNC	Complexas: pelo menos despertar, atenção, analgesia			

Os receptores colinérgicos são divididos em receptores nicotínicos e muscarínicos. Todos os receptores nicotínicos são canais seletivos de cátions regulados por ligantes, enquanto os receptores muscarínicos são receptores transmembrana ligados à proteína G. Existem agonistas e antagonistas farmacológicos específicos para a maioria das subclasses, embora atualmente esses agentes sejam, em sua maioria, apenas utilizados para fins experimentais.

ACh sobre a célula. Os vários subtipos de receptores muscarínicos respondem por grande parte da diversidade das respostas celulares a agonistas dos mAChR.

Receptores Nicotínicos

A transmissão colinérgica nicotínica resulta da ligação da ACh ao nAChR (Fig. 8.2). Esse fenômeno é conhecido como *condutância direta regulada por ligante*. A ligação simultânea de duas moléculas de ACh ao nAChR deflagra uma alteração na conformação do receptor que, por sua vez, cria um poro seletivo para cátions monovalentes através da membrana celular.

Os canais abertos do nAChR ativado são igualmente permeáveis a íons K^+ e Na^+. Por conseguinte, quando abertos, esses canais produzem uma corrente efetiva de entrada de Na^+, que despolariza a célula. A estimulação de múltiplos nAChR pode resultar na geração de potenciais de ação e na abertura dos canais de cálcio dependentes de voltagem.

Como a ACh dissocia-se rapidamente das moléculas receptoras no estado ativo, e a acetilcolinesterase degrada rapidamente a ACh livre (não-ligada) na fenda sináptica (ver adiante), a despolarização mediada pelos nAChR é breve (<10 ms). Embora a ligação simultânea de duas moléculas de ACh seja necessária para a abertura dos canais, não é necessário que ambas as moléculas se dissociem para que o canal se abra novamente; a ligação de uma segunda molécula de ACh a um receptor que ainda possui uma molécula de ACh ligada pode, mais uma vez, resultar na abertura do canal. A cinética de ligação do nAChR e da abertura dos canais é apresentada de modo pormenorizado na Fig. 8.3.

Estruturalmente, o receptor nicotínico de acetilcolina é constituído de cinco subunidades, tendo, cada uma delas, uma massa de aproximadamente 40 quilodaltons (Fig. 8.2A). Foram identificados vários tipos de subunidades no nAChR, que foram designados como α, β, γ, δ e ϵ. Todas essas subunidades compartilham 35 a 50% de homologia entre si. Cada receptor é composto de duas subunidades α, uma subunidade β e uma subunidade δ e uma subunidade γ ou ϵ. (A forma $\alpha_2\beta\epsilon\delta$ domina na junção neuromuscular do músculo esquelético maduro, enquanto a forma $\alpha_2\beta\gamma\delta$ é expressa no músculo embrionário.) As *subunidades α são responsáveis pela ligação da ACh* — esta é a base estrutural para a ligação de duas moléculas de ACh a cada receptor. A mudança de conformação nas subunidades α induzida pela ligação da ACh é responsável pelo fluxo de íons através do poro central do receptor.

Além de sua simples abertura e fechamento em resposta à ligação da ACh, os receptores nicotínicos também modulam suas respostas a vários perfis de concentração de ACh. Os receptores reagem a pulsos discretos e breves de ACh de forma diferente daquela quando o neurotransmissor está presente de modo contínuo. Conforme assinalado anteriormente, em condições normais, o canal fechado em estado de repouso responde a uma dupla ligação de ACh abrindo-se transitoriamente, e a baixa afinidade do receptor para a ACh permite a rápida dissociação da ACh do receptor e a volta da configuração do receptor ao estado de repouso. Em comparação, a exposição contínua do receptor à ACh faz com que ele sofra uma alteração, assumindo uma conformação "dessensibilizada", em que o canal permanece fechado. O estado dessensibilizado também se caracteriza por um aumento acentuado da afinidade do receptor para a ACh, de modo que esta permanece ligada ao receptor por um tempo relativamente longo. Essa ligação prolongada da ACh à conformação dessensibilizada do receptor retarda a conversão do receptor ao seu estado de repouso não-estimulado.

Os receptores colinérgicos nicotínicos nos gânglios autônomos e no sistema nervoso central (denominados $\mathbf{N_2}$ ou $\mathbf{N_N}$) assemelham-se aos receptores na junção neuromuscular (JNM) ($\mathbf{N_1}$ ou $\mathbf{N_M}$), exceto que as subunidades nos receptores N_N consistem exclusivamente em subunidades α e β. Para complicar a situação, foram detectados sete tipos diferentes de

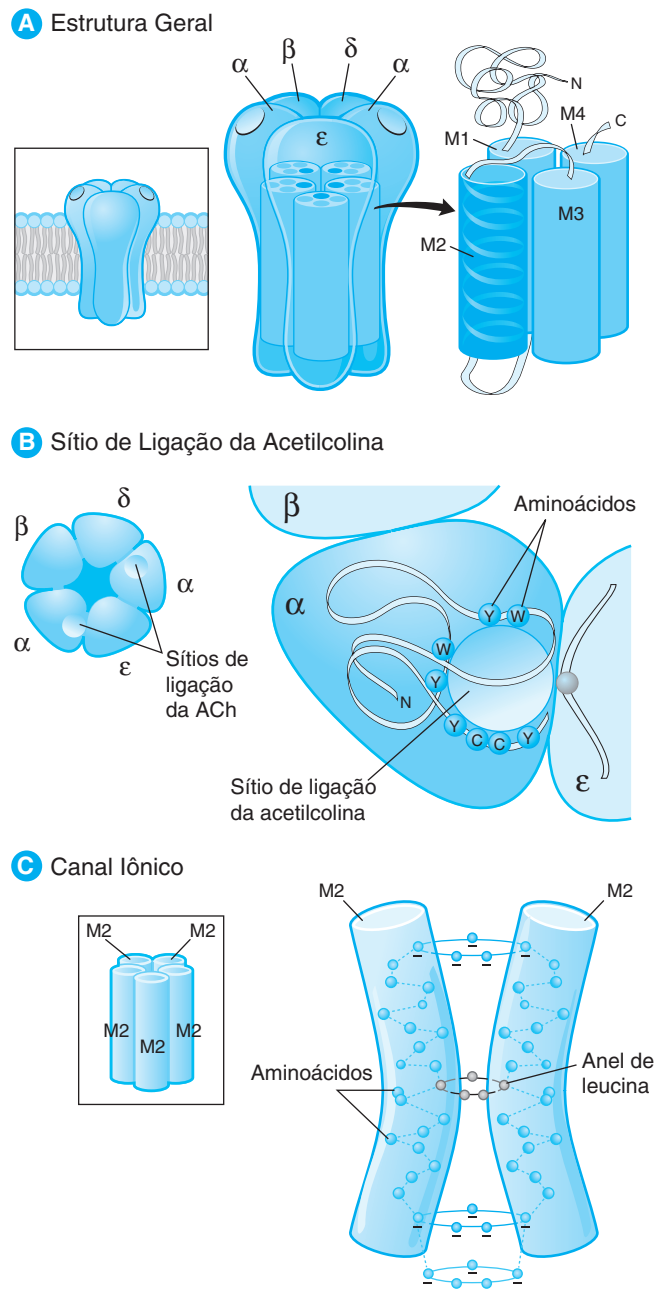



Fig. 8.2 Biologia estrutural do receptor nicotínico de acetilcolina. **A.** Estrutura global do receptor nicotínico de acetilcolina (tipo N_M) e suas cinco subunidades ($\alpha_2\beta\epsilon\delta$). Cada subunidade é composta de uma proteína transmembrana que possui quatro regiões alfa-helicoidais que atravessam a membrana (hidrofóbicas) (M1, M2, M3, M4). Os grandes domínios N-terminais hidrofílicos das duas subunidades α contêm os sítios de ligação da acetilcolina. **B.** Sítio de ligação da acetilcolina visto de cima (detalhe: aumento menor). Os aminoácidos marcados do domínio hidrofílico da subunidade α são particularmente importantes na ligação da acetilcolina. A mudança de conformação que resulta da ligação de duas moléculas de acetilcolina abre o canal. **C.** Os domínios M2 das cinco subunidades estão voltados para o interior da proteína e formam, em seu conjunto, o canal transmembrana (detalhe). Três anéis de carga negativa de cinco aminoácidos (um de cada subunidade M2) atraem íons de carga positiva através do canal. No centro, um anel de leucina sem carga (cinza) participa no fechamento do canal de íons quando o receptor torna-se dessensibilizado à acetilcolina.

Fig. 8.3 Cinética da ligação do receptor nicotínico de acetilcolina e abertura do canal. Cada transição entre os estados de ligação do receptor e abertura do canal é totalmente reversível, e não há necessidade de passar por todas as conformações possíveis antes de retornar a determinado estado. Por exemplo, um receptor com dois ligantes associados pode perder um deles e, a seguir, adquirir outro, retornando a seu estado inicial, sem a necessidade de dissociação de ambos os ligantes. A = ligante (ACh), R = receptor nicotínico de ACh (fechado), R^* = receptor nicotínico de ACh (aberto), k_{on} = constante da taxa para a associação (ligação) da primeira molécula de ACh ao receptor, k'_{on} = constante da taxa para a associação da segunda molécula de ACh ao receptor, k_{off} = constante da taxa para dissociação da primeira molécula de ACh do receptor, k'_{off} = constante da taxa para a dissociação da segunda molécula de ACh do receptor, β = constante da taxa de abertura do canal após ligação de ambas as moléculas de ACh, α = constante da taxa de fechamento do canal. Observe que a abertura e o fechamento do canal são eventos muito mais lentos do que a ligação da ACh ao receptor.

subunidades α (α_2–α_8) e três tipos de subunidades β (β_2–β_4) nos tecidos neuronais. (α_1 e β_1 referem-se aos tipos distintos de subunidades encontrados na JNM.) Essa diversidade de combinações de subunidades α e β é responsável pelas respostas variáveis do SNC e dos nAChR autônomos aos agentes farmacológicos.

DEGRADAÇÃO DA ACETILCOLINA

Para que a acetilcolina seja útil na neurotransmissão rápida e repetida, deve existir um mecanismo para limitar a duração de ação do transmissor. A degradação da ACh é essencial não apenas para impedir a ativação indesejável de neurônios ou células musculares adjacentes, como também para assegurar o momento apropriado de sinalização na célula pós-sináptica. Tipicamente, uma única molécula do receptor é capaz de distinguir entre dois eventos seqüenciais de liberação pré-sinápticos, visto que a degradação da ACh na fenda sináptica ocorre mais rapidamente do que o tempo levado para a ativação do nAChR.

As enzimas coletivamente conhecidas como **colinesterases** são responsáveis pela degradação da acetilcolina. Os dois tipos de colinesterase, a **AChE** e a **butirilcolinesterase** (**BuChE**), também conhecida como pseudocolinesterase ou colinesterase inespecífica, estão amplamente distribuídas pelo corpo. A AChE é indispensável para a degradação da ACh e tem a capacidade de hidrolisar cerca de 4×10^5 moléculas de ACh por molécula de enzima por minuto. O seu tempo de renovação de 150 μs faz com que a colinesterase seja uma das enzimas hidrolíticas mais eficientes conhecidas. A BuChE desempenha um papel secundário na degradação da ACh. Evidências recentes sugerem que a BuChE pode desempenhar um pequeno papel no desenvolvimento neural inicial como co-reguladora da ACh (pode hidrolisar a ACh, porém com muito menos eficiência do que a AChE), e pode estar envolvida na patogenia da doença de Alzheimer (DA). Em virtude de sua importância central na transmissão colinérgica, foi desenvolvida toda uma classe de fármacos conhecidos como inibidores da acetilcolinesterase, cujo alvo é a AChE.

EFEITOS FISIOLÓGICOS DA TRANSMISSÃO COLINÉRGICA

Junção Neuromuscular

A acetilcolina constitui o principal neurotransmissor na junção neuromuscular (Fig. 8.4). A ligação da ACh liberada pelos neurônios motores α para os receptores nicotínicos na membrana da célula muscular resulta em despolarização da placa motora terminal. A extensão da despolarização depende da quantidade de ACh liberada na fenda sináptica. A liberação de ACh é de natureza quântica, isto é, a ACh é liberada em quantidades discretas pelo neurônio motor pré-sináptico. Cada *quantum* de ACh corresponde ao conteúdo de uma única vesícula sináptica e provoca pequena despolarização na placa motora terminal, denominada **potencial em miniatura da placa motora (PMPM.)** Em condições de repouso, são detectados PMPMs na placa motora terminal, correspondendo a um baixo nível basal de liberação não-estimulada de ACh que decorre da fusão espontânea da vesícula com a membrana pré-sináptica do axônio motor. Em contrapartida, a chegada de um potencial de ação na terminação do axônio motor provoca fusão de um número muito maior de vesículas (até milhares) com a membrana neuronal e a liberação de ACh. Na placa motora terminal, o resultado consiste numa despolarização relativamente grande, denominada **potencial da placa terminal** (**PPT**) (Fig. 8.5). A magnitude do PPT é mais do que suficiente para deflagrar um potencial de ação de propagação através da fibra muscular, produzindo uma única contração ou "espasmo muscular".

A acetilcolina não apenas deflagra a contração muscular como seu efeito primário na JNM, como também modula a sua própria ação nesse sítio. Os receptores colinérgicos pré-sinápticos, que se localizam na terminação axônica do neurônio motor, respondem à ligação da ACh facilitando a mobilização das vesículas sinápticas do compartimento de reserva para o compartimento de depósito. Essa alça de retroalimentação positiva, em que a liberação de ACh estimula a sua liberação adicional, é necessária para assegurar uma liberação suficiente de ACh sob estimulação de alta freqüência do nervo (cerca

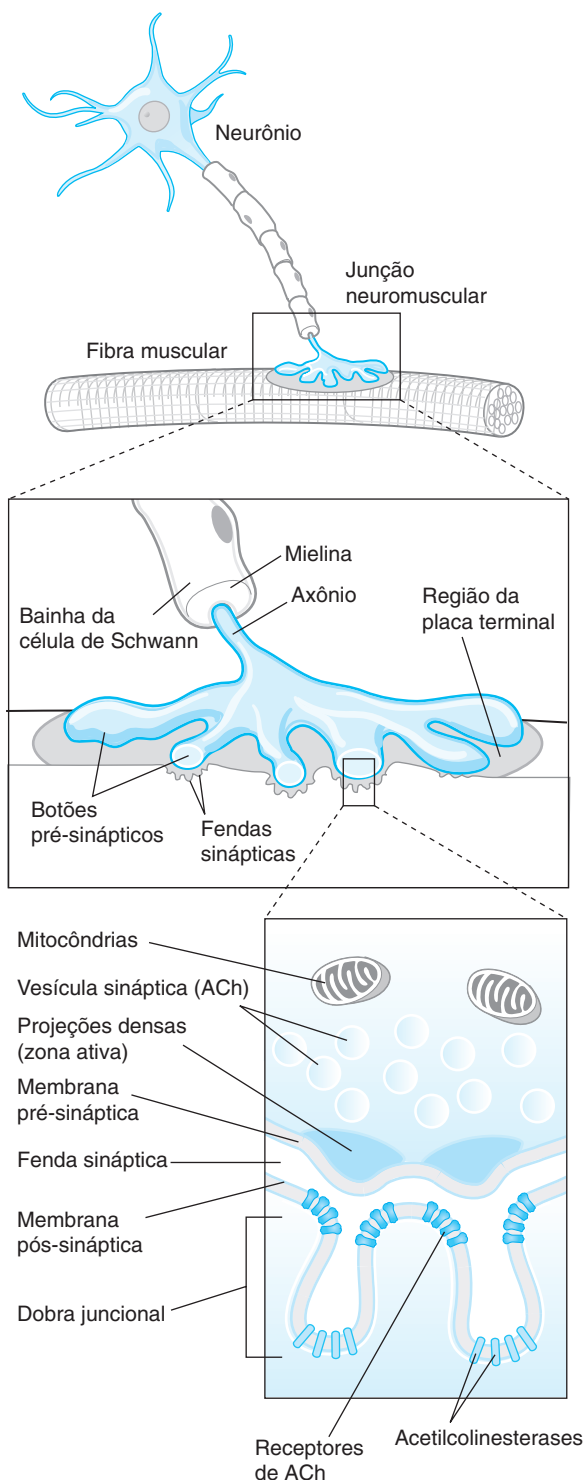



Fig. 8.4 A junção neuromuscular (JNM). Na junção neuromuscular, os neurônios motores inervam um grupo de fibras musculares. A área das fibras musculares inervadas por um neurônio motor individual é conhecida como região da **placa terminal**. Múltiplas terminações pré-sinápticas estendem-se a partir do axônio do neurônio motor. Quando o neurônio motor é despolarizado, suas vesículas sinápticas fundem-se com a membrana pré-sináptica, liberando ACh na fenda sináptica. Os receptores de ACh da junção neuromuscular são exclusivamente nicotínicos, e a estimulação desses receptores resulta em despolarização da membrana da célula muscular e em geração de um potencial de placa terminal.

de 100 Hz). Apesar desse mecanismo, o débito de ACh por impulso nervoso declina rapidamente durante a estimulação de alta freqüência persistente. Felizmente, como ocorre liberação de um excesso de ACh, e os receptores de ACh também estão presentes em excesso, existe uma grande margem de segurança. Somente quando 50% ou mais dos receptores pós-sinápticos são dessensibilizados é que se observa um declínio da tensão muscular durante a estimulação tetânica (fenômeno conhecido como **fadiga tetânica**). É importante assinalar que o bloqueio seletivo dos receptores colinérgicos pré-sinápticos moduladores por antagonistas, como o **hexametônio**, impede a facilitação e provoca a ocorrência de rápida fadiga tetânica em condições normais sob os demais aspectos (Fig. 8.6).

Efeitos Autônomos

A neurotransmissão através dos gânglios autônomos é complicada, visto que as alterações complexas do potencial de membrana observadas nos neurônios pós-ganglionares são mediadas por vários tipos de receptores distintos. A resposta pós-sináptica generalizada a impulsos pré-sinápticos pode ser dividida em quatro componentes distintos (Fig. 8.7). *O evento primário na resposta ganglionar pós-sináptica consiste em rápida despolarização, mediada pelos receptores nicotínicos de ACh.* O mecanismo assemelha-se àquele observado na JNM, em que uma corrente de entrada desencadeia um **potencial pós-sináptico excitatório (PPSE)** quase imediato, de 10–50 ms de duração. Tipicamente, a amplitude desse PPSE é de apenas alguns milivolts, e muitos desses eventos devem somar-se para que a membrana celular pós-sináptica alcance o limiar para disparar um potencial de ação (Fig. 8.7A). Os outros três eventos da transmissão ganglionar modulam esse sinal primário e são conhecidos como PPSE lento, PPSI (potencial pós-sináptico inibitório) e PPSE lento tardio. O **PPSE lento**, que ocorre depois de uma latência de um segundo, é mediado por receptores muscarínicos (M_1) de ACh. A duração desse efeito é de 10–30 segundos (Fig. 8.7C). O **PPSI** é, em grande parte, um produto da estimulação dos receptores dopaminérgicos e α-adrenérgicos pelas catecolaminas (isto é, dopamina e norepinefrina) (ver Cap. 9), embora alguns PPSI em um pequeno número de gânglios sejam mediados por receptores muscarínicos M_2. Em geral, a latência e a duração do PPSI variam entre aquelas dos PPSE rápido e lento. O **PPSE lento tardio** é mediado por uma diminuição da condutância de potássio induzida pela estimulação de receptores de transmissores peptídicos (isto é, angiotensina, substância P e hormônio de liberação do hormônio luteinizante). Acredita-se que o PPSE lento tardio, de vários minutos de duração, desempenhe um papel na regulação a longo prazo da sensibilidade dos neurônios pós-sinápticos à despolarização repetitiva.

Uma conseqüência farmacológica desse complexo padrão de despolarização nos gânglios autônomos é o fato de que os fármacos seletivos para o PPSI, o PPSE lento e o PPSE lento tardio não são, em geral, capazes de eliminar a transmissão ganglionar. Em vez disso, esses agentes só alteram a eficiência da transmissão. Por exemplo, a **metacolina**, um agonista dos receptores muscarínicos, possui efeitos moduladores sobre os gânglios autônomos, que se assemelham à estimulação dos PPSE lentos (ver adiante).

O efeito global do bloqueio ganglionar é complexo e depende do predomínio relativo de tônus simpático e parassimpático nos vários órgãos-alvo (Quadro 8.2). Por exemplo, o coração é influenciado, em repouso, primariamente pelo sistema parassimpático. Por conseguinte, o bloqueio dos gânglios autônomos que inervam o coração através de doses moderadas a altas do agente antimuscarínico **atropina** resulta em bloqueio da inibição vagal do nó sinoatrial e, portanto, em *taquicardia* relativa.

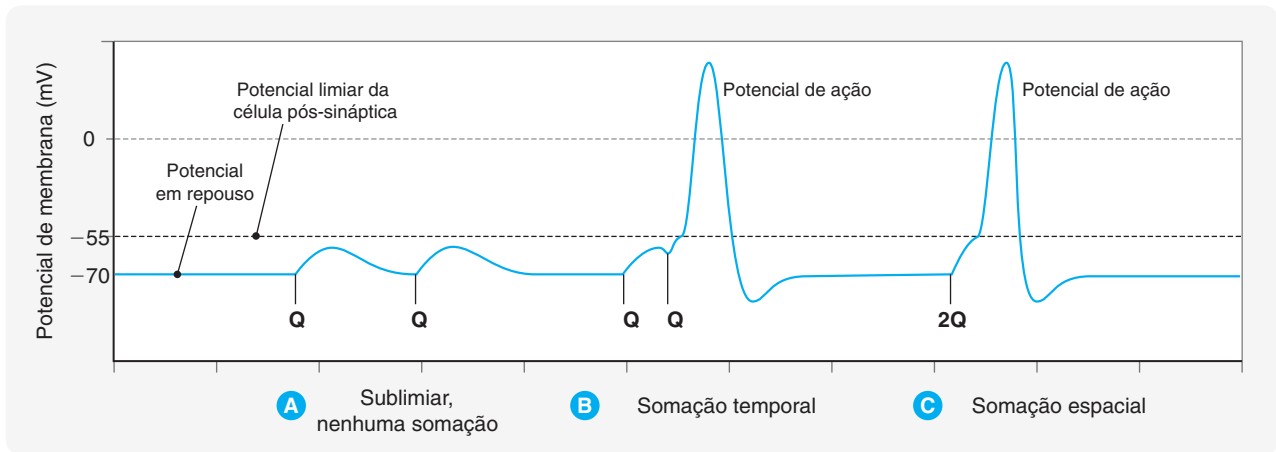



Fig. 8.5 Liberação quântica de acetilcolina e contração muscular. A contração muscular depende do acúmulo de uma concentração suficiente de acetilcolina na placa motora terminal para despolarizar o músculo além do potencial limiar (tipicamente, cerca de −55 mV). Após a ocorrência de despolarização local, há geração de um potencial de ação autopropagador, que pode disseminar-se ao longo da fibra muscular, resultando em contração muscular. **A.** Como uma única vesícula colinérgica libera seu conteúdo na JNM, ocorre uma pequena despolarização (Q), conhecida como potencial em miniatura de placa motora (PMPM), na região local do músculo. Esse PMPM é insuficiente para gerar um potencial de ação. Quando um número suficiente de vesículas colinérgicas libera seu conteúdo na JNM, seja em rápida sucessão **(B)** ou simultaneamente **(C)**, ocorre despolarização suficiente (denominada potencial da placa terminal ou PPT), de modo que o limiar da placa motora terminal para a geração de um potencial de ação é superado, ocorrendo contração muscular. Um potencial de ação isolado provoca um espasmo muscular, enquanto uma série de potenciais de ação pode produzir contração sustentada do músculo. Observe que, embora esse exemplo utilize dois PMPMs para maior simplicidade, são necessários muito mais do que dois PMPMs para atingir uma despolarização em nível limiar. Nesta figura, o eixo x corresponde ao tempo.

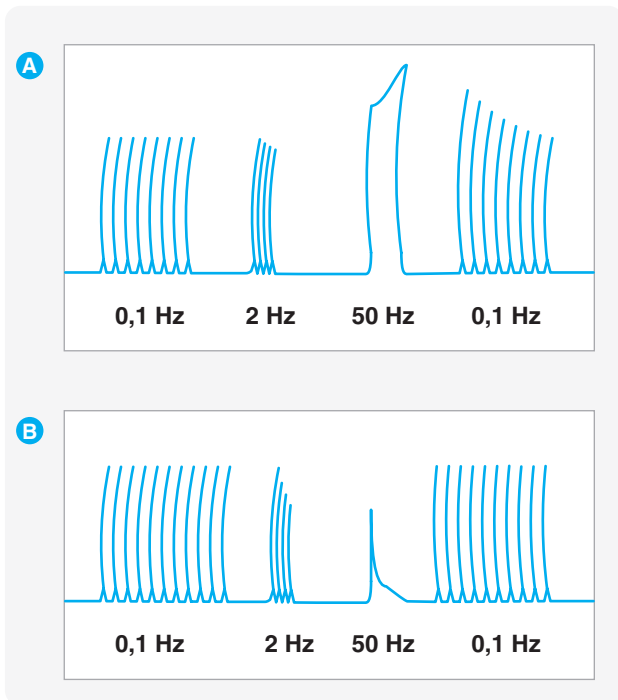



Fig. 8.6 Fadiga tetânica e efeitos do hexametônio. **A.** Estimulação controle. A estimulação rápida da contração muscular depende dos auto-receptores de acetilcolina pré-sinápticos, que fornecem uma retroalimentação positiva e, portanto, aumentam a quantidade liberada de acetilcolina a cada despolarização. O diagrama mostra as respostas musculares de controle a uma única estimulação de choque (0,1 Hz), uma seqüência de quatro estimulações (2 Hz) ou estimulação tetânica (50 Hz). A retroalimentação positiva aumenta a quantidade de ACh liberada com cada despolarização durante a estimulação tetânica, produzindo contração muscular aumentada, que desaparece gradualmente para níveis basais durante o estímulo único subseqüente de choque. **B.** Estimulação após a administração de hexametônio. Observe que, embora a resposta a estímulos isolados (0,1 Hz) permaneça inalterada na presença de hexametônio, o fármaco impede qualquer aumento no efeito que normalmente ocorre com estimulação de freqüência mais alta (50 Hz). Isso resulta em antagonismo do auto-receptor de acetilcolina pelo hexametônio na terminação pré-sináptica, que normalmente é responsável pela retroalimentação positiva da liberação de ACh.

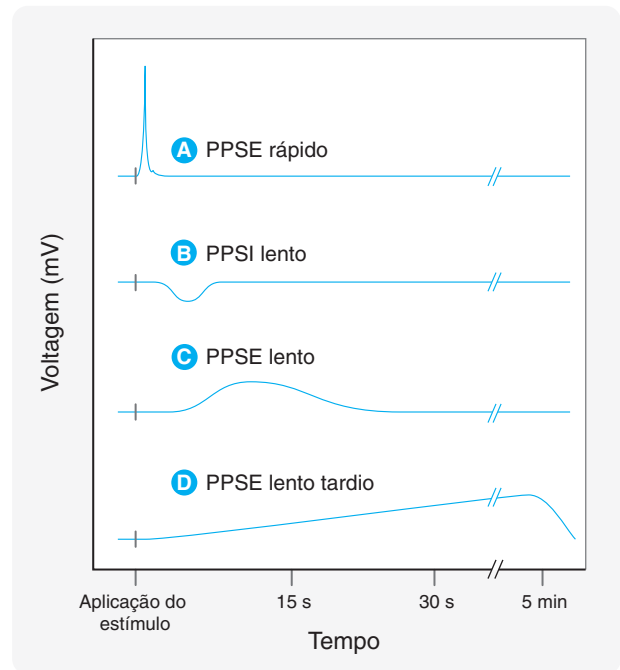



Fig. 8.7 Quatro tipos de sinais sinápticos em um gânglio autônomo. A resposta dos gânglios autônomos à neurotransmissão é um evento complexo, mediado por vários tipos diferentes de neurotransmissores e receptores, que ocorre em diversas escalas distintas de tempo. **A.** O modo primário de neurotransmissão é o potencial de ação, que é produzido por um potencial pós-sináptico excitatório (PPSE) forte o suficiente (supralimiar). O PPSE rápido é mediado pela ação da acetilcolina sobre os receptores nicotínicos pós-sinápticos de ACh. **B.** O potencial pós-sináptico inibitório (PPSI) lento é uma resposta de hiperpolarização da membrana. Acredita-se que essa resposta seja mediada por vários tipos diferentes de receptores pós-sinápticos, incluindo receptores dopamínicos moduladores e receptores α-adrenérgicos, bem como receptores muscarínicos M_2 de ACh. **C.** O PPSE lento é mediado pelos receptores muscarínicos M_1, apresenta uma latência de cerca de 1 segundo após despolarização inicial e tem duração de 10–30 segundos. **D.** O PPSE lento tardio ocorre em questão de minutos após um evento de despolarização. Essa resposta excitatória pode ser mediada por peptídios liberados concomitantemente com a acetilcolina.

QUADRO 8.2 Efeitos do Bloqueio Ganglionar Autônomo sobre os Tecidos

LOCAL	TÔNUS PREDOMINANTE	EFEITOS DO BLOQUEIO GANGLIONAR
Arteríolas	Simpático (adrenérgico)	Vasodilatação; ↑ fluxo sangüíneo periférico; hipotensão
Veias	Simpático (adrenérgico)	Vasodilatação; acúmulo de sangue; ↓ retorno venoso; ↓ débito cardíaco
Coração	Parassimpático (colinérgico)	Taquicardia
Íris	Parassimpático (colinérgico)	Midríase (dilatação da pupila)
Músculo ciliar	Parassimpático (colinérgico)	Cicloplegia (foco para visão distante)
Trato gastrintestinal	Parassimpático (colinérgico)	↓ Tônus e motilidade; constipação; ↓ secreções
Bexiga	Parassimpático (colinérgico)	Retenção urinária
Glândulas salivares	Parassimpático (colinérgico)	Xerostomia (boca seca)
Glândulas sudoríparas	Simpático (colinérgico)	Anidrose (ausência de sudorese)

Convém assinalar que, em baixas doses, predominam os efeitos estimuladores parassimpáticos centrais da atropina, resultando inicialmente em *bradicardia* antes de sua ação vagolítica periférica. Em contrapartida, os vasos sangüíneos são inervados apenas pelo sistema simpático. Como o efeito normal da estimulação simpática consiste em produzir vasoconstrição, o bloqueio ganglionar resulta em vasodilatação. Entretanto, é importante perceber que as respostas descritas anteriormente ignoram a presença de receptores muscarínicos de ACh em muitos dos órgãos-alvo. Quando estimulados diretamente por agentes colinérgicos, esses receptores freqüentemente medeiam uma resposta que suprime a resposta produzida pelo bloqueio ganglionar. Em geral, os efeitos cardiovasculares efetivos esperados do bloqueio muscarínico produzido por doses clínicas de atropina num adulto sadio com estado hemodinâmico normal consistem em taquicardia leve, com ou sem rubor da pele, sem efeito profundo sobre a pressão arterial.

Os subtipos de receptores muscarínicos expressos no músculo liso visceral, no músculo cardíaco, nas glândulas secretoras e nas células endoteliais medeiam respostas altamente diversas à estimulação colinérgica. Esses efeitos são apresentados de modo detalhado no Quadro 8.3. Em geral, esses efeitos nos órgãos-alvo tendem a predominar sobre as influências ganglionares, isto é, no caso de agentes colinérgicos de administração sistêmica, a resposta global assemelha-se, em geral, àquela produzida por estimulação direta desses sítios efetores pós-ganglionares e, com freqüência, difere daquela causada por estimulação ganglionar.

Efeitos sobre o SNC

As funções da ACh no SNC consistem em modulação do sono, estado de vigília, aprendizagem e memória; supressão da dor ao nível da medula espinal; e funções essenciais na plasticidade neural, desenvolvimento neural inicial, imunossupressão e epilepsia. Enquanto essas últimas duas décadas trouxeram uma maior compreensão dos papéis diversos e complexos da neurotransmissão colinérgica, nosso conhecimento ainda está longe de ser completo, de modo que essa área continua sendo objeto de pesquisa básica e interpretativa.

Como parte do **sistema de ativação reticular** ascendente, os neurônios colinérgicos desempenham um importante papel no despertar e na atenção (Fig. 7.8). Os níveis de ACh no cérebro aumentam durante o estado de vigília e o sono REM, enquanto diminuem durante os estados de inatenção e sono não-REM/de ondas lentas (*slow-wave sleep*, SWS). Durante o estado de vigília ou despertar, todas as projeções colinérgicas do núcleo pedunculopontino, núcleo tegmental lateral e núcleo basal de Meynert (NBM) estão ativas. Como o NBM projeta-se difusamente através do córtex e do hipocampo (Fig. 7.8), a sua ativação provoca aumento global nos níveis de ACh. A acetilcolina potencializa acentuadamente os efeitos excitatórios de outros estímulos de suas células-alvo corticais, sem afetar a atividade basal desses neurônios. Acredita-se que essa condição melhore a capacidade desses neurônios em processar impulsos. Para o cérebro como um todo, o resultado consiste num estado de responsividade de nível mais alto.

A ligação colinérgica com os processos da memória é sustentada por evidências obtidas de diversos modelos experimentais. Enquanto os níveis elevados de ACh durante o estado de vigília parecem beneficiar os processos que codificam a memória, a consolidação de memórias explícitas episódicas mediadas pelo

QUADRO 8.3 Efeitos da Acetilcolina sobre os Receptores Muscarínicos nos Tecidos Periféricos

TECIDO	EFEITOS DA ACETILCOLINA
Vasculatura (células endoteliais)	Liberação de óxido nítrico e vasodilatação
Íris (músculo esfíncter da pupila)	Contração e miose
Músculo ciliar	Contração e acomodação da lente para visão de perto
Glândulas salivares e lacrimais	Secreções ralas e aquosas
Brônquios	Constrição; ↑ secreções
Coração	Bradicardia, ↓ velocidade de condução, bloqueio AV com doses altas, ligeira ↓ na contratilidade
Trato gastrintestinal	↑ Tônus, secreções; relaxamento dos esfíncteres
Bexiga	Contração do músculo detrusor; relaxamento do esfíncter
Glândulas sudoríparas	Diaforese
Trato reprodutor masculino	Ereção
Útero	Variável

hipocampo beneficia-se do SWS, quando os níveis de ACh atingem seu valor mínimo. Ao manter os níveis de ACh artificialmente elevados durante o SWS (por exemplo, através da administração de um inibidor da AChE), é possível interromper a consolidação de aprendizagem e memórias episódicas explícitas recém-adquiridas. Os conhecimentos atuais sobre a interação entre a ACh, o sono e a memória são os seguintes. No estado de vigília, a ACh impede a interferência no hipocampo durante a aprendizagem inicial, ao suprimir a recuperação de memórias previamente armazenadas (para impedir a sua interferência na nova codificação); todavia, a liberação dessa supressão é necessária para permitir a consolidação de novas memórias. Durante o sono (em particular, durante o SWS), são necessários níveis mais baixos de ACh para a consolidação apropriada das memórias recém-adquiridas, devido à necessidade de transmissão excitatória mais forte por retroalimentação para reativar memórias para consolidação em áreas cerebrais neocorticais. Por conseguinte, pode ser útil lembrar que é necessário dormir, visto que o sono é necessário para lembrar ou, pelo menos, para lembrar melhor.

A importância clínica da ACh na função cognitiva é ilustrada pela fisiopatologia e tratamento da DA e de outras demências neurodegenerativas, incluindo a demência dos corpúsculos de Lewy difusos (CLD) e a doença de Parkinson com demência (DPD). As demências neurodegenerativas e a lesão cerebral provocam disfunção colinérgica central. Os pacientes com essas afecções manifestam déficits cognitivos, funcionais e de comportamento que estão, pelo menos parcialmente, relacionados a déficits colinérgicos e passíveis de tratamento sintomático com medicamentos pró-colinérgicos. Um exemplo é o tratamento sintomático da DA com inibidores da acetilcolinesterase orais.

A acetilcolina também desempenha um papel na modulação da dor através da inibição da transmissão nociceptiva espinal. Os neurônios colinérgicos localizados na medula ventromedial rostral emitem processos para a lâmina superficial do corno dorsal em todos os níveis da medula espinal, onde estão localizados neurônios secundários em vias sensitivas aferentes. Acredita-se que a ACh liberada pelos neurônios colinérgicos liga-se a receptores muscarínicos de ACh localizados em neurônios sensitivos secundários específicos para a dor, resultando em supressão do disparo de potenciais de ação nessas células e, conseqüentemente, em analgesia (ver Cap. 16). Clinicamente, as propriedades analgésicas da ACh podem ser demonstradas mediante injeção de inibidores da AChE no líquido cefalorraquidiano.

Estudos recentes sugerem que a ACh também pode exercer efeitos sobre o SNC que não estão relacionados com o seu papel de neurotransmissor. Foi observado que a ACh inibe o crescimento de neuritos. Durante as fases iniciais do desenvolvimento neural, quando esse crescimento é essencial, são observados níveis aumentados de AChE. A presença de ACh em botões de membros e miótomos de pintos sugere outras funções morfogenéticas para a ACh. A lesão de neurônios colinérgicos do rato durante o desenvolvimento resulta em anormalidades corticais, incluindo crescimento e posicionamento aberrantes dos dendritos das células piramidais, alteração da conectividade cortical e defeitos cognitivos grosseiros. Esses achados anormais são observados na síndrome alcoólica fetal e na síndrome de Rett, que apresentam uma redução dramática do número de neurônios colinérgicos no cérebro. Há também algumas evidências de que a ACh possa desempenhar um papel imunomodulador, visto que muitas células do sistema imune liberam ACh e possuem receptores de ACh. Por fim, foram identificadas mutações nos genes do receptor nicotínico de ACh responsáveis pela epilepsia do lobo frontal noturna autossômica dominante (ELFNAD); esse marco na pesquisa da epilepsia é a primeira demonstração de que a ocorrência de alterações em um canal iônico regulado por ligante pode causar epilepsia.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

A manipulação farmacológica do metabolismo da ACh teve apenas sucesso limitado, visto que as ações complexas da ACh tornam difícil a obtenção de efeitos seletivos. Por exemplo, muitos agentes colinérgicos são capazes de estimular e de bloquear os receptores colinérgicos através de um processo conhecido como bloqueio despolarizante (ver adiante). Por conseguinte, apenas uma fração muito pequena dos numerosos agentes colinérgicos e anticolinérgicos descobertos no século passado é utilizada na prática clínica. Esses fármacos são utilizados primariamente para: (1) modulação da motilidade gastrintestinal, (2) xerostomia (boca seca), (3) glaucoma, (4) cinetose e como antieméticos, (5) doenças neuromusculares, como miastenia grave e síndrome de Eaton–Lambert, (6) bloqueio e reversão neuromuscular aguda, (7) bloqueio ganglionar durante a dissecção da aorta, (8) distonias (por exemplo, torcicolo), cefaléia e síndromes dolorosas, (9) reversão da bradicardia mediada pelo vago, (10) midríase, (11) broncodilatadores na doença pulmonar obstrutiva crônica, (12) espasmos vesicais e incontinência urinária, (13) efeitos cosméticos sobre linhas cutâneas e rugas, e (14) tratamento dos sintomas da doença de Alzheimer, disfunção cognitiva e demência.

A existência de ligeiras variações nas propriedades farmacológicas dos agentes colinérgicos e anticolinérgicos individuais é responsável por notáveis diferenças na sua utilidade terapêutica. A seletividade relativa de ação dos agentes de maior utilidade depende de fatores tanto farmacodinâmicos quanto farmacocinéticos, incluindo diferenças inerentes na afinidade de ligação dos receptores, biodisponibilidade, localização tecidual e resistência à degradação. Por sua vez, essas variações provêm da estrutura molecular e da carga elétrica do fármaco. Por exemplo, a estrutura da **pirenzepina** permite a ligação do fármaco aos receptores muscarínicos M_1 (localizados nos gânglios autônomos) com maior afinidade do que aos receptores M_2 e M_3 (situados em órgãos-alvo parassimpáticos). Em conseqüência, o efeito predominante do fármaco nas doses clinicamente utilizadas consiste em bloqueio ganglionar (ver Quadro 8.1). De modo semelhante, a adição de um grupo metila à acetilcolina produz a **metacolina**, que é mais resistente à degradação pela AChE, apresentando, portanto, maior duração de ação. Os fármacos com carga elétrica, como a muscarina, geralmente não atravessam as barreiras de membrana. A absorção desses fármacos através da mucosa gastrintestinal (GI) e da barreira hematoencefálica é significativamente comprometida, a não ser que existam carreadores específicos disponíveis para transportar o fármaco. Por conseguinte, esses fármacos tipicamente exercem pouco ou nenhum efeito sobre o SNC. Em contrapartida, os agentes lipofílicos apresentam excelente penetração no SNC. Como exemplo, a elevada penetração da **fisostigmina** no SNC a torna o fármaco de escolha para o tratamento dos efeitos da *overdose* de anticolinérgicos sobre o SNC.

A discussão que se segue está organizada em função dos mecanismos envolvidos. Para cada classe de fármacos, a seletividade de cada agente dentro da classe é utilizada como base para explicar os usos terapêuticos de cada agente.

INIBIDORES DA SÍNTESE, DO ARMAZENAMENTO E DA LIBERAÇÃO DE ACETILCOLINA

Os fármacos que inibem a síntese, o armazenamento ou a liberação de ACh só recentemente começaram a ter aplicação clínica (Fig. 8.1). O **hemicolínio-3** bloqueia o transportador de alta afinidade da colina e, por conseguinte, impede a captação de colina necessária para a síntese de ACh. O **vesamicol** bloqueia o contratransportador de ACh-H^+ utilizado para o transporte da ACh nas vesículas, impedindo, assim, o armazenamento de ACh. Todavia, ambos os compostos são utilizados apenas na pesquisa. **A toxina botulínica**, produzida por *Clostridium botulinum*, degrada a sinaptobrevina e, portanto, impede a fusão da vesícula sináptica com a membrana da terminação axônica (pré-sináptica). Na atualidade, essa propriedade indutora de paralisia é utilizada no tratamento de diversas doenças associadas ao aumento do tônus muscular, como torcicolo, acalasia, estrabismo, blefaroespasmo e outras distonias focais. Recentemente, a toxina botulínica também foi aprovada para tratamento estético de linhas faciais ou rugas e também está sendo cada vez mais utilizada no tratamento de várias síndromes de cefaléia e dor.

INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE

Os agentes pertencentes a essa classe ligam-se à AChE e a inibem, elevando, assim, a concentração de ACh endógena liberada na fenda sináptica. A ACh acumulada ativa subseqüentemente os receptores colinérgicos adjacentes. Os fármacos incluídos nessa classe também são designados como agonistas dos receptores de ACh de *ação indireta*, visto que eles geralmente não ativam os receptores de modo direto. Alguns inibidores da AChE também possuem ação direta. Por exemplo, a **neostigmina**, um carbamato quaternário, não apenas bloqueia a AChE, como também liga-se aos nAChR na junção neuromuscular, ativando-os.

Classes Estruturais

Todos os agonistas colinérgicos de ação indireta interferem na função da AChE através de sua ligação ao sítio ativo da enzima. Existem três classes químicas desses agentes: (1) álcoois simples com grupo amônio quaternário, (2) ésteres do ácido carbâmico de álcoois que possuem grupos de amônio quaternário ou terciário, e (3) derivados orgânicos do ácido fosfórico (Fig. 8.8). A diferença funcional mais importante entre essas classes reside na sua farmacocinética.

O **edrofônio** é um álcool simples que inibe a AChE através de sua associação reversível com o sítio ativo da enzima. Devido à natureza não-covalente da interação entre o álcool e a AChE, o complexo enzima–inibidor persiste por apenas 2–10 minutos, resultando em bloqueio relativamente rápido, porém totalmente reversível.

Os ésteres do ácido carbâmico, a **neostigmina** e a **fisostigmina**, são hidrolisados pela AChE, com conseqüente formação de uma ligação covalente lábil entre o fármaco e a enzima. Todavia, *a velocidade com que essa reação ocorre é muitas ordens de magnitude mais lenta que a da ACh*. O complexo enzima–inibidor resultante possui meia-vida de cerca de 15–30 minutos, o que corresponde a uma inibição efetiva de 3–8 horas de duração.

Os organofosforados, como o **diisopropil fluorofosfato**, possuem uma estrutura molecular que se assemelha ao estado de transição formado na hidrólise de carboxil éster. Esses compostos são hidrolisados pela AChE, porém o complexo enzimático fosforilado resultante é extremamente estável e dissocia-se com uma meia-vida de centenas de horas. Além disso, o complexo enzima–organofosforado está sujeito a um processo conhecido como **envelhecimento**, em que as ligações de oxigênio–fósforo no inibidor rompem-se espontaneamente a favor de ligações mais fortes entre a enzima e o inibidor. Quando ocorre envelhecimento, a duração da inibição da AChE aumenta ainda mais. Por conseguinte, a inibição pelos organofosforados é essencial-

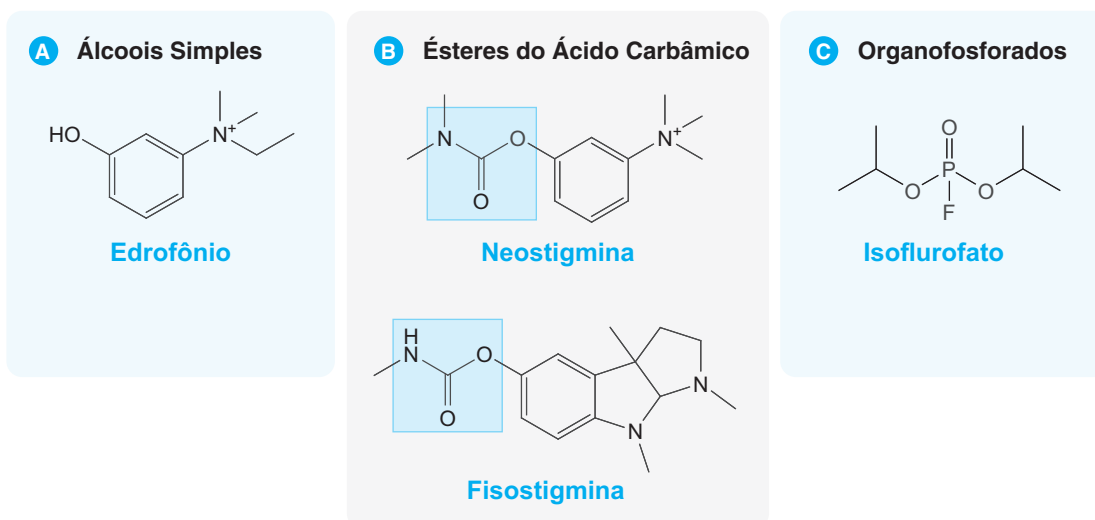



Fig. 8.8 Classes Estruturais de Inibidores da Acetilcolinesterase. Os inibidores da acetilcolinesterase (AChE) são divididos em três classes estruturais. **A.** Os álcoois simples, como o edrofônio, possuem meia-vida curta de inibição da AChE. O edrofônio é utilizado no diagnóstico da miastenia grave e de outras doenças da junção neuromuscular. **B.** Os ésteres do ácido carbâmico são hidrolisados pela AChE. Isso resulta na formação de uma ligação covalente entre o éster do ácido carbâmico (dentro do boxe) e a AChE e, conseqüentemente, em meia-vida longa de inibição da AChE. A neostigmina é utilizada no tratamento da miastenia grave e, durante ou após a cirurgia, para reverter a paralisia induzida por antagonistas dos receptores nicotínicos de acetilcolina. A fisostigmina, em virtude de sua boa penetração no SNC, constitui o agente de escolha no tratamento do envenenamento anticolinérgico. **C.** Os organofosforados formam uma ligação fósforo-carbono extremamente estável com a AChE, resultando em inativação irreversível da enzima. Em conseqüência, muitos organofosforados são extremamente tóxicos.

mente irreversível, e o corpo precisa sintetizar novas moléculas de AChE para restaurar a atividade da enzima. Entretanto, se forem administrados nucleófilos potentes (como **pralidoxima**) antes da ocorrência de envelhecimento, é possível recuperar a função enzimática da AChE inibida.

Aplicações Clínicas

Os inibidores da acetilcolinesterase possuem diversas aplicações clínicas, incluindo: (1) aumento da transmissão na junção neuromuscular, (2) aumento do tônus parassimpático e (3) aumento da atividade colinérgica central (por exemplo, para tratamento dos sintomas da DA).

Em virtude de sua capacidade de aumentar a atividade da ACh endógena, os inibidores da AChE mostram-se particularmente úteis em doenças da junção neuromuscular, onde o defeito primário consiste numa quantidade insuficiente de ACh ou de AChR. Na miastenia grave, são produzidos auto-anticorpos dirigidos contra os receptores N_M. Esses anticorpos induzem a internalização dos receptores N_M e bloqueiam a capacidade da ACh de ativar os receptores. Em conseqüência, os pacientes com miastenia grave apresentam fraqueza significativa (lembre a descrição do Chefe Opechancanough no caso descrito na introdução). A síndrome de Eaton–Lambert caracteriza-se também por fraqueza muscular; todavia, esse distúrbio é causado por auto-anticorpos gerados contra os canais de Ca^{2+}; tanto a entrada pré-sináptica de Ca^{2+} quanto a liberação subseqüente de ACh em resposta à despolarização das terminações axônicas são atenuadas. Certos agentes anticolinérgicos (como a tubocurarina) também causam fraqueza ou até mesmo paralisia, visto que atuam como antagonistas competitivos no nAChR. Os inibidores da acetilcolinesterase (como a fisostigmina utilizada no caso descrito na introdução) melhoram todas as três afecções, aumentando a concentração de ACh endógena liberada na junção neuromuscular e aumentando, conseqüentemente, a sinalização da ACh.

Como a ligação da ACh aos receptores N_M resulta em despolarização das células musculares, *os inibidores da AChE são ineficazes para reverter a ação de agentes que provocam paralisia ao induzir uma despolarização sustentada, como a succinilcolina* (ver adiante). Com efeito, os inibidores da AChE em doses suficientemente altas podem exacerbar a fraqueza e a paralisia já existentes, devido ao bloqueio despolarizante. Por conseguinte, é de suma importância que se descubra a causa da fraqueza muscular antes de iniciar o tratamento. Os inibidores da AChE de ação curta, como o edrofônio, são ideais para fins diagnósticos desse tipo. O **edrofônio** diminui a fraqueza quando o bloqueio é atribuível a antagonistas competitivos do AChR ou a certas doenças, como a miastenia grave ou a síndrome de Eaton–Lambert. Em contrapartida, se houver uma maior redução da força muscular com a administração de edrofônio, pode-se suspeitar de bloqueio despolarizante. A meia-vida curta do edrofônio assegura que a exacerbação desta última condição só irá durar uma quantidade mínima de tempo. Para o tratamento crônico da miastenia grave, os inibidores da AChE de ação mais longa, como a **piridostigmina**, a **neostigmina** e o **ambenônio**, são os agentes preferidos.

Os inibidores da AChE medeiam outros efeitos terapêuticos ao potencializar as ações parassimpáticas nos tecidos-alvo. A aplicação tópica de inibidores da AChE à córnea diminui a pressão intra-ocular ao facilitar o efluxo de humor aquoso. O principal efeito dos inibidores da AChE sobre o sistema GI consiste em aumento da motilidade do músculo liso, devido a um aumento da transmissão ganglionar no plexo de Auerbach, embora esses agentes também produzam aumento na secreção de ácido gástrico e de saliva. A neostigmina, o fármaco mais popular para essa aplicação, é tipicamente administrado para alívio da distensão abdominal. O uso de anticolinesterásicos para reverter o envenenamento de agentes anticolinérgicos também está bem estabelecido. O agente de escolha para essa indicação é tipicamente a **fisostigmina**; sua estrutura de amina terciária permite o seu rápido acesso ao cérebro e à medula espinal, onde pode neutralizar os efeitos da toxicidade anticolinérgica sobre o SNC.

Os inibidores da AChE orais também são utilizados no tratamento dos sintomas da DA e de outras afecções que provocam disfunção cognitiva e demência. A **tacrina**, a **donepezila**, a **rivastigmina** e a **galantamina** foram aprovadas para o tratamento da DA leve a moderada; entretanto, foi constatado que esses fármacos só produzem alívio sintomático modesto ao reduzir a velocidade de progressão dos déficits cognitivos, funcionais e de comportamento. Existem algumas diferenças entre esses fármacos quanto a seus mecanismos e farmacocinética (Quadro 8.4). Por exemplo, a rivastigmina é um inibidor da colinesterase "pseudo-irreversível", visto que forma uma ligação covalente temporária com a AChE, inativando-a até a quebra da ligação covalente. A rivastigmina afeta tanto a AChE quanto a BuChE, formando um complexo carbamoilato com ambas as enzimas. A galantamina, além de ser um inibidor reversível da AChE, também atua como ligante não-potencializador dos receptores nicotínicos. Todos esses fármacos exibem cinética linear, e seus valores de $t_{máx.}$ e meias-vidas de eliminação estão prolongados nos pacientes idosos.

Com titulação lenta e cuidadosa, esses medicamentos são, em geral, bem tolerados e apresentam um perfil favorável de efeitos adversos (com a exceção da tacrina, que hoje em dia é raramente utilizada, devido a relatos de hepatotoxicidade). Embora esses medicamentos sejam um tanto seletivos para a AChE do SNC, os efeitos adversos mais comuns — incluindo náusea, vômitos, anorexia, flatulência, fezes de consistência mole, diarréia e cólica abdominal — estão relacionados com os efeitos colinomiméticos periféricos sobre o trato GI. Esses efeitos adversos, que podem ocorrer em 5 a 20% dos pacientes, são habitualmente leves e transitórios, estão relacionados com a dose e a taxa de escalonamento de doses e podem ser minimizados pela administração do fármaco após as refeições. O uso desses fármacos está contra-indicado para pacientes com cardiopatia instável ou grave, epilepsia não controlada ou doença ulcerosa péptica ativa.

AGONISTAS DOS RECEPTORES

Todos os agonistas do receptor colinérgico ligam-se ao sítio de ligação da ACh nos receptores colinérgicos. Os agonistas do receptor colinérgico podem ser divididos em agentes seletivos dos receptores muscarínicos e receptores nicotínicos, embora seja observada alguma reatividade cruzada com praticamente todos esses agentes. Os agonistas dos receptores muscarínicos são utilizados clinicamente no diagnóstico da asma e como mióticos (agentes que provocam constrição da pupila). Os agonistas dos receptores nicotínicos são utilizados clinicamente para indução de paralisia muscular.

Agonistas dos Receptores Muscarínicos

Os agentes dessa classe são divididos estruturalmente em ésteres de colina e alcalóides (Fig. 8.9). Os ésteres de colina são moléculas de carga elétrica e altamente hidrofílicas que são

QUADRO 8.4 Características Farmacocinéticas e Mecanísticas da Donepezila, da Rivastigmina e da Galantamina

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDADE (%)	$t_{máx.}$ (h)	MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO (h)	METABOLISMO HEPÁTICO	INIBIÇÃO REVERSÍVEL DA AChE	OUTROS EFEITOS COLINOMIMÉTICOS
Donepezila	100	3–5	60–90	Sim	Sim	
Rivastigmina	40	0,8–1,8	2	Não	Não*	BuChEI
Galantamina	85–100	0,5–1,5	5–8	Sim	Sim	Agonista do nAChR

$t_{máx.}$ = tempo para atingir a concentração plasmática máxima; *A rivastigmina é um inibidor "pseudo-irreversível" da AChE e da BuChE; AChE = acetilcolinesterase; BuChEI = inibidor da butirilcolinesterase; agonista nAChR = ligante não-potencializador do receptor nicotínico.

pouco absorvidas por via oral e apresentam distribuição inadequada no SNC. Os ésteres de colina incluem a acetilcolina, a metacolina, o carbacol e o betanecol (Quadro 8.5). A acetilcolina não é administrada no contexto clínico, em virtude de suas amplas ações e hidrólise extremamente rápida pela AChE e pseudocolinesterase.

Fig. 8.9 Classes Estruturais dos Agonistas dos Receptores Muscarínicos. Os agonistas dos receptores muscarínicos são divididos em ésteres de colina e alcalóides. **A.** Todos os ésteres de colina são moléculas com carga elétrica e, por conseguinte, têm pouca penetração no SNC. A metacolina, que é altamente resistente à AChE, é utilizada no diagnóstico de asma. O carbacol possui atividade nos receptores tanto nicotínicos quanto muscarínicos; é apenas utilizado topicamente para o tratamento do glaucoma. O betanecol é altamente seletivo para os receptores muscarínicos; é utilizado para promover a motilidade GI e vesical. Os grupos nas moléculas dos fármacos que diferem da acetilcolina estão indicados em azul. **B.** Os alcalóides possuem estruturas altamente variáveis; alguns apresentam excelente penetração no SNC. A muscarina, o protótipo dos agonistas dos receptores muscarínicos, é um alcalóide estruturalmente semelhante à acetilcolina (áreas dentro do boxe). Até pouco tempo, a pilocarpina era o único agonista alcalóide dos receptores muscarínicos utilizado clinicamente. A pilocarpina é utilizada no tratamento da xerostomia (boca seca) em pacientes com síndrome de Sjögren e em síndromes pós-radiação. A cevimelina, um agonista M_1 e M_3, também é efetiva na xerostomia da síndrome de Sjögren (não ilustrada).

A **metacolina** é pelo menos três vezes mais resistente do que a ACh à hidrólise pela AChE. Trata-se de um agente relativamente seletivo para os receptores colinérgicos muscarínicos cardiovasculares, que possui relativamente pouca afinidade pelos receptores colinérgicos nicotínicos. Embora a metacolina possa estimular receptores expressos no tecido cardiovascular, a magnitude de sua resposta é imprevisível. Esse fato tem limitado o seu uso como vasodilatador ou **vagomimético** cardíaco (isto é, fármaco que imita a resposta cardíaca à estimulação do nervo vago [parassimpática], que tipicamente envolve bradicardia, diminuição da contratilidade e reflexos simpáticos compensatórios). Hoje em dia, a metacolina é utilizada apenas no diagnóstico da asma; nessa aplicação, a hiper-reatividade brônquica que é característica da asma produz uma resposta de broncoconstrição exagerada a parassimpaticomiméticos (ver Cap. 46).

Tanto o carbacol quanto o betanecol são resistentes às colinesterases, visto que, nesses fármacos, um grupo carbamoil substitui o grupo acetil da ACh (Fig. 8.9). Essa resistência à AChE aumenta a sua duração de ação e proporciona o tempo necessário para a sua distribuição em áreas de menor fluxo sangüíneo. O **carbacol** possui ação nicotínica aumentada em relação a outros ésteres de colina. Esse fármaco não pode ser utilizado de modo sistêmico, visto que a sua ação nicotínica nos gânglios autônomos leva a respostas imprevisíveis. Com efeito, o carbacol é utilizado principalmente como agente miótico tópico, tipicamente no tratamento do glaucoma. A aplicação local do fármaco à córnea resulta em constrição da pupila (miose) e em diminuição da pressão intra-ocular.

O **betanecol** é quase totalmente seletivo para os receptores muscarínicos. Trata-se de um agente de escolha para promover a motilidade GI e do trato urinário, particularmente para retenção urinária no pós-operatório, pós-parto e relacionada com fármacos, bem como para a bexiga neurogênica hipotônica.

Ao contrário dos ésteres de colina, os alcalóides variam acentuadamente na sua estrutura. Alguns são anfipáticos, enquanto outros são altamente carregados. Esses agentes são, em sua maioria, aminas terciárias, embora alguns sejam aminas quaternárias com nitrogênios protonados ou permanentemente carregados substituindo o N no centro da colina da ACh. A natureza anfipática dos alcalóides de aminas terciárias permite a sua absorção pela mucosa GI e penetração no SNC. A **muscarina** é um exemplo de alcalóide de amina quaternária que apresenta biodisponibilidade mais precária, devido à sua natureza permanentemente carregada.

A maioria dos alcalóides tem primariamente valor na pesquisa farmacológica. O alcalóide mais utilizado em clínica é a **pilocarpina**, um agente miótico e um sialagogo (agente indutor de saliva) utilizado no tratamento da xerostomia (boca seca secundária a uma redução da secreção salivar). A **cevimelina**,

QUADRO 8.5 Propriedades Farmacológicas Relativas dos Ésteres de Colina

ÉSTER	SUSCEPTIBILIDADE A AChE	ATIVIDADE CARDÍACA	ATIVIDADE GI	ATIVIDADE URINÁRIA	ATIVIDADE OCULAR (TÓPICA)	ANTAGONISMO DA ATROPINA	ATIVIDADE NICOTÍNICA
Acetilcolina	+ + +	+ +	+ +	+ +	+	+ + +	+ +
Metacolina	+	+ + +	+ +	+ +	+	+ + +	+
Carbacol	–	+	+ + +	+ + +	+ +	+	+ + +
Betanecol	–	±	+ + +	+ + +	+ +	+ + +	–

Observe que todas as ações são mediadas por receptores msucarínicos, à exceção da atividade nicotínica. "–": atividade insignificante. "±": imprevisível.

um agonista M1 e M3, é utilizada no tratamento da xerostomia na síndrome de Sjögren.

Agonistas dos Receptores Nicotínicos

A **succinilcolina** é um éster de colina com alta afinidade pelos receptores nicotínicos e resistente à AChE. É utilizada para induzir paralisia durante a cirurgia através de **bloqueio despolarizante**. Esse efeito pode ser produzido por qualquer *agonista* direto dos nAChR, visto que esses fármacos ativam os canais colinérgicos e produzem despolarização da membrana celular. Para produzir bloqueio despolarizante, o agente deve persistir na junção neuroefetora e ativar continuamente os canais dos receptores nicotínicos. (Observe que esse efeito difere do padrão de despolarização observado na geração de um potencial de ação padrão ou potencial de placa terminal, em que a ACh encontra-se presente na junção neuroefetora por apenas um breve período.) O resultado consiste em um breve período de excitação, que se manifesta por fasciculações disseminadas nas células musculares, seguidas de paralisia flácida. A paralisia deve-se ao fato de que os canais colinérgicos abertos mantêm a membrana celular em uma condição despolarizada, produzindo inativação dos canais de sódio regulados por voltagem, o que impede a sua abertura para sustentar potenciais de ação adicionais. Em virtude desse mecanismo, *qualquer agonista dos nAChR, incluindo a ACh, tem a capacidade de produzir bloqueio despolarizante em concentrações suficientemente altas*. Em geral, o bloqueio despolarizante com succinilcolina é utilizado apenas por uma curta duração, visto que a despolarização prolongada pode levar a um desequilíbrio eletrolítico potencialmente fatal (causado por um prolongamento do influxo de Na^+ e efluxo de K^+). O Quadro 8.6 compara os efeitos dos agentes bloqueadores da JNM despolarizantes e não-despolarizantes.

O conceito de bloqueio despolarizante aplica-se a *todos* os receptores colinérgicos e *não se limita exclusivamente à JNM*. Por exemplo, esse mecanismo responde pela supressão paradoxal da atividade parassimpaticomimética nos gânglios autônomos por níveis elevados de agonistas, como a nicotina, que são seletivos para os receptores nicotínicos. O potencial de induzir bloqueio despolarizante é parcialmente responsável pelos efeitos imprevisíveis dos agonistas dos nAChR. Embora os agonistas dos receptores muscarínicos também possam causar bloqueio despolarizante nos gânglios autônomos, esse efeito é obscurecido pelas respostas acentuadamente parassimpaticomiméticas observadas em outros sítios neuroefetores.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES

Os antagonistas dos AChR atuam através de sua ligação direta ao sítio agonista, bloqueando competitivamente a estimulação do receptor pela ACh endógena ou por agonistas do receptor de administração exógena.

Antagonistas dos Receptores Muscarínicos

Os compostos anticolinérgicos que atuam sobre os receptores muscarínicos são utilizados para produzir um efeito parassimpaticolítico sobre os órgãos-alvo. Através do bloqueio do tônus colinérgico normal, esses agentes propiciam o predomínio das respostas simpáticas (Quadro 8.2). Os anticolinérgicos mais comumente encontrados consistem em alcalóides de ocorrência natural ou em compostos de amônio quaternário sintéticos. Os alcalóides são relativamente seletivos para a atividade antagonista nos receptores muscarínicos, enquanto os compostos sintéticos também exercem um antagonismo significativo nos receptores nicotínicos.

QUADRO 8.6 Comparação dos Agentes Bloqueadores da JNM Não-Despolarizantes e Despolarizantes

EFEITO	NÃO-DESPOLARIZANTES	DESPOLARIZANTES
Efeito da administração anterior de um agente bloqueador da JNM competitivo	Aditivo	Efeito antagonista
Efeito da administração anterior de um agente bloqueador da JNM despolarizante	Nenhum efeito ou antagonista	Nenhum efeito ou aditivo
Efeito sobre a placa motora terminal	Limiar de ativação elevado para a ACh; nenhuma despolarização	Parcial; despolarização persistente
Efeito excitatório inicial sobre o músculo	Nenhum	Fasciculações transitórias
Resposta muscular à estimulação tetânica durante o bloqueio parcial	Contração pouco sustentada	Contração bem sustentada

O protótipo dos antagonistas dos receptores muscarínicos é a **atropina**, um alcalóide natural encontrado na planta *Atropa belladonna* ou beladona. O nome beladona deriva do italiano, que significa "mulher bonita" — durante o Renascimento, as mulheres na Itália costumavam ingerir ou aplicar extratos e sucos dos frutos dessa planta aos olhos para produzir dilatação da pupila, que era considerada um padrão de beleza. A atropina é utilizada clinicamente para induzir midríase (dilatação da pupila) nos exames oftalmológicos, para reverter a bradicardia sinusal sintomática, inibir o excesso de salivação e de secreção de muco durante a cirurgia, impedir os reflexos vagais induzidos pelo traumatismo cirúrgico dos órgãos viscerais e anular os efeitos do envenenamento muscarínico de certos cogumelos. Em virtude de sua atividade marginal nos receptores nicotínicos, são necessárias doses extremamente altas de atropina para produzir qualquer efeito na JNM. De modo semelhante, como os receptores nicotínicos são primariamente responsáveis pela transmissão excitatória nos gânglios autônomos, a atropina só produz bloqueio parcial nesses sítios quando administrada em doses relativamente altas.

A **escopolamina** (**bromidrato de hioscina**), uma amina terciária, difere da atropina pelos seus efeitos significativos sobre o SNC. A escopolamina é freqüentemente utilizada na prevenção e no tratamento da cinetose. Para obter uma absorção lenta e uma longa duração de seu efeito sobre a cinetose, evitando, ao mesmo tempo, uma rápida elevação dos níveis plasmáticos e a ocorrência de efeitos colaterais indesejáveis do SNC (por exemplo, comprometimento anterógrado de nova aprendizagem e codificação de memórias, inatenção e redução da velocidade psicomotora), foi desenvolvido um sistema adesivo transdérmico. A escopolamina também pode ser utilizada para reduzir a náusea, particularmente aquela associada com quimioterapia, e pode ser administrada por via intravenosa durante procedimentos nos quais convém minimizar as secreções orais.

A **metescopolamina** e o **glicopirrolato** são antimuscarínicos de amina quaternária com baixa penetração no SNC que são utilizados pelos seus efeitos periféricos para diminuição das secreções orais, tratamento da doença ulcerosa péptica, redução dos espasmos GI e, no caso do glicopirrolato, prevenção da bradicardia durante procedimentos cirúrgicos. Ambos os fármacos exercem efeitos anticolinérgicos cognitivos e sobre o SNC tardios, porém mensuráveis. A **pirenzepina**, que é seletiva para os receptores M_1 e M_4, constitui uma alternativa para os antagonistas dos receptores H_2 no tratamento da úlcera péptica (ver Cap. 45).

O **ipratrópio**, um composto de amônio quaternário sintético, é mais efetivo do que os agonistas β-adrenérgicos no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica, porém menos efetivo no tratamento da asma (ver Cap. 46). Recentemente, foi constatado que o **tiotrópio** apresenta uma eficácia semelhante e, possivelmente, superior à do ipratrópio como broncodilatador no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica.

Diversas medicações antimuscarínicas são utilizadas no tratamento da incontinência urinária e da síndrome da bexiga hiperativa. A estimulação muscarínica promove o esvaziamento ao estimular (1) a contração do músculo detrusor e (2) o relaxamento do trígono da bexiga urinária e do músculo do esfíncter. Os antimuscarínicos produzem os efeitos opostos ao promover o relaxamento do músculo detrusor e a contração do esfíncter da bexiga, causando, assim, retenção urinária. Os antimuscarínicos atualmente aprovados e utilizados no tratamento da bexiga hiperativa incluem a **oxibutinina**, a **propantelina**, a **terodilina**, a **tolterodina**, o **tróspio**, a **darifenacina** e a **solifenacina**. Entre esses fármacos, a oxibutinina, a propantelina, a tolterodina e o tróspio são antagonistas inespecíficos dos receptores muscarínicos, enquanto a darifenacina e a solifenacina são antagonistas seletivos dos receptores M_3. Cada um desses agentes parece ter eficácia clínica semelhante. Os estudos clínicos realizados sugeriram que a tolterodina pode causar menos ressecamento da boca do que a oxibutinina e que os fármacos M_3-seletivos mais recentes, a solifenacina e a darifenacina, podem provocar menos ressecamento da boca e constipação do que os agentes não-seletivos.

Os agentes antimuscarínicos estão contra-indicados para pacientes com glaucoma, particularmente com glaucoma de ângulo fechado, que pode ser precipitado em pacientes com câmaras anteriores superficiais. Os antimuscarínicos também devem ser utilizados com cautela em pacientes com hipertrofia prostática e nos indivíduos idosos (ver Boxe 8.1). Dependendo da dose, os agentes antimuscarínicos como a atropina e a escopolamina podem causar bradicardia e sedação com níveis baixos a médios de bloqueio muscarínico e taquicardia e hiperexcitação do SNC com delírio, alucinações e convulsões com níveis mais elevados de bloqueio. Outros efeitos adversos são previsíveis e podem incluir visão embaçada (cicloplegia e midríase), boca seca, íleo, retenção urinária, rubor e febre, agitação e taquicardia.

Antagonistas dos Receptores Nicotínicos

Os antagonistas seletivos dos receptores nicotínicos são utilizados primariamente para produzir **bloqueio neuromuscu-**

BOXE 8.1 Efeitos Adversos Potenciais dos Fármacos com Propriedades Anticolinérgicas em Pacientes Geriátricos e Pacientes com Comprometimento Cognitivo

Os efeitos adversos anticolinérgicos associados a fármacos são potencialmente perigosos em pacientes idosos, particularmente naqueles com comprometimento cognitivo, causando morbidade significativa nessa população. Os efeitos anticolinérgicos aditivos resultantes de medicamentos podem comprometer a segurança dos pacientes geriátricos, visto que (1) muitos fármacos de uso comum possuem pelo menos um pequeno grau de atividade anticolinérgica; (2) os indivíduos idosos e, em particular, aqueles com comprometimento cognitivo são notavelmente sensíveis ao bloqueio colinérgico (devido à hipofunção e disfunção colinérgica central no envelhecimento e à demência, respectivamente); e (3) o uso concomitante de vários fármacos é uma prática comum na população geriátrica. Os efeitos adversos dos agentes anticolinérgicos no indivíduo podem incluir encefalopatia aguda (delírio, estado confusional), quedas, retenção urinária, constipação e exacerbação e descompensação de déficits cognitivos, funcionais e comportamentais subjacentes (particularmente em pacientes com demência), podendo exigir maiores cuidados e hospitalização. Muitos medicamentos de venda livre possuem efeitos anticolinérgicos. Por exemplo, um medicamento comum que provoca confusão e disfunção cognitiva no indivíduo idoso e nos indivíduos com comprometimento cognitivo é a **difenidramina,** um anti-histamínico comum com propriedades anticolinérgicas, que também é utilizado como hipnótico, isoladamente ou em associação com acetaminofeno. Os médicos e os farmacêuticos devem estar atentos para minimizar o uso concomitante de vários fármacos na população geriátrica e monitorar e prevenir os efeitos adversos anticolinérgicos associados aos medicamentos.

lar não-despolarizante (competitivo) durante procedimentos cirúrgicos. Os agentes bloqueadores não-despolarizantes da JNM atuam ao antagonizar diretamente os receptores nicotínicos de ACh, impedindo, assim, a ligação da ACh endógena e a despolarização subseqüente das células musculares. Isso resulta em paralisia flácida, com características semelhantes àquela da miastenia grave. O principal fator considerado na escolha de um agente específico é a sua duração de ação, incluindo desde agentes de duração de ação muito longa (**d-tubocurarina**, **pancurônio**), até os de duração intermediária (**vecurônio**, **rocurônio**) e compostos rapidamente degradados (**mivacúrio**). Como os receptores nicotínicos são expressos tanto nos gânglios autônomos quanto na JNM, os agentes bloqueadores não-despolarizantes freqüentemente possuem efeitos adversos variáveis associados ao bloqueio ganglionar. Esses efeitos, assim como a paralisia muscular, podem ser revertidos pela administração de inibidores da AChE.

Os compostos com atividade relativamente seletiva de antagonista no nAChR também são utilizados para induzir bloqueio autônomo. Os efeitos gerais do bloqueio ganglionar autônomo foram discutidos anteriormente e estão relacionados no Quadro 8.2. Com mais freqüência, a **mecamilamina** e o **trimetafan** são administrados quando se deseja um bloqueio ganglionar. O único uso atual desses agentes consiste no tratamento da hipertensão em pacientes com dissecção aórtica aguda, visto que ambos os fármacos diminuem a pressão arterial, enquanto atenuam simultaneamente os reflexos simpáticos que normalmente causariam uma elevação deletéria da pressão no local da dissecção.

Conclusão e Perspectivas Futuras

Existem duas classes principais de receptores colinérgicos — nicotínicos e muscarínicos. Os receptores nicotínicos são canais regulados por ligante que necessitam da ligação direta de duas moléculas de acetilcolina para a sua abertura. Esses receptores incluem todos os receptores colinérgicos na junção neuromuscular (N_M) e predominam nos gânglios autônomos (N_N). Por conseguinte, as funções colinérgicas primárias mediadas pelo nAChR consistem em contração do músculo esquelético e atividade autônoma. As principais aplicações dos agentes farmacológicos dirigidos para os nAChR incluem: (1) bloqueio neuromuscular, através de antagonistas competitivos e bloqueadores despolarizantes, e (2) bloqueio ganglionar, resultando em respostas dos órgãos efetores que são opostas àquelas produzidas pelo tônus autônomo normal.

Os receptores muscarínicos são receptores acoplados à proteína G, que se ligam à acetilcolina e iniciam uma sinalização através de diversas vias intracelulares. Esses receptores estão expressos nos gânglios autônomos e órgãos efetores, onde medeiam uma resposta parassimpática. Os agonistas e os antagonistas dos receptores muscarínicos são primariamente utilizados para modular respostas autônomas dos órgãos efetores. Tanto os receptores nicotínicos quanto os receptores muscarínicos são ubíquos no SNC, onde os efeitos da acetilcolina consistem em analgesia, despertar e atenção. Como as funções relativas dos mAChR e nAChR no cérebro e na medula espinal ainda não estão totalmente elucidadas, os fármacos mais efetivos para o SNC atualmente disponíveis aumentam a transmissão colinérgica endógena através da inibição da ação da acetilcolinesterase, a enzima que hidrolisa a ACh.

Embora a farmacologia colinérgica seja uma área relativamente estabelecida, com diversos agentes seletivos disponíveis, a especificidade de ação dos vários agentes para os receptores continua sendo aprimorada. A descoberta da diversidade de subtipos de receptores muscarínicos poderá levar ao desenvolvimento de agentes específicos para determinados subtipos expressos em um padrão tecidual específico. De forma semelhante, a elucidação do papel da diversidade de subunidades de receptores nicotínicos no SNC poderá impelir o desenvolvimento de agentes mais seletivos capazes de modular a atividade desses subtipos de receptores. Na atualidade, os inibidores da acetilcolinesterase são amplamente utilizados na prática clínica e constituem o padrão no tratamento da DA e de outras demências. Embora esses medicamentos proporcionem um benefício sintomático modesto, os agonistas nicotínicos e muscarínicos estão em fase de desenvolvimento clínico para o tratamento da DA. Os receptores nicotínicos também poderão constituir alvos para abordagens futuras na epilepsia.

Leituras Sugeridas

Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *Lancet Neurol* 2004;3:46–53. (*Revisão da fisiopatologia da bexiga hiperativa e da farmacologia*.)

Atri A, Sherman S, Norman KA, et al. Blockade of central cholinergic receptors impairs new learning and increases proactive interference in a word paired-associate memory task. *Behav Neurosci* 2004;118:223–236. (*Revisão das bases teóricas e experimentais das influências colinérgicas no aprendizado e na memória e os efeitos do bloqueio central nos processos cognitivos*.)

Bartus RT. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: Lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp Neurol* 2000;163:495–529. (*Revisão dos fundamentos da hipótese colinérgica do envelhecimento cognitivo e da demência*.)

Bertrand D, Elmslie F, Hughes E, et al. The CHRNB2 mutation I312M is associated with epilepsy and distinct memory deficits. *Neurobiol Dis* 2005;20:799–804. (*Revisão do papel das alterações nos receptores nicotínicos de ACh na epilepsia genética*.)

Darvesh S, Hopkins DA, Geula C. Neurobiology of butyrylcholinesterase. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:131–138. (*Discute as características e as funções da butirilcolinesterase no sistema nervoso*.)

Jann MW, Shirly KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:719–739. (*Revisão da farmacologia clínica dos inibidores orais da colinesterase*.)

Sabbagh MN, Farlow MR, Relkin N, et al. Do cholinergic therapies have disease-modifying effects in Alzheimer's disease? *Alzheimer's & Dementia* 2006;2:118–125. (*Revisão das evidências clínicas dos efeitos nos sintomas e dos efeitos modificadores da doença dos inibidores orais da acetilcolinesterase na doença de Alzheimer.*)

Resumo Farmacológico — Capítulo 8 Farmacologia Colinérgica

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos Graves e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DA SÍNTESE, DO ARMAZENAMENTO E DA LIBERAÇÃO DE ACETILCOLINA ***Mecanismo — Inibem a síntese, o armazenamento ou a liberação de acetilcolina***				
Hemicolínio-3 **Vesamicol**	Nenhuma (apenas utilizados experimentalmente)	Não aplicáveis		O hemicolínio-3 bloqueia o transportador de alta afinidade da colina e, portanto, impede a captação de colina necessária para a síntese de ACh. O vesamicol bloqueia o contratransportador de ACh-H^+, que é utilizado para transportar a ACh nas vesículas. Ambos os compostos são apenas utilizados em pesquisa.
Toxina botulínica	Distonias focais Torcicolo Acalasia Estrabismo Blefaroespasmo Síndromes dolorosas Rugas Hiperidrose	*Arritmia cardíaca, síncope, hepatotoxicidade, anafilaxia* Dor no local de injeção, dispepsia, disfagia, fraqueza muscular, dor no pescoço, ptose das pálpebras, febre	Hipersensibilidade à toxina botulínica Infecção no local de injeção proposto	A toxina botulínica, produzida por *Clostridium botulinum*, degrada a sinaptobrevina e, portanto, impede a fusão da vesícula sináptica com a membrana da terminação axônica (pré-sináptica)
INIBIDORES DA DEGRADAÇÃO DA ACETILCOLINA ***Mecanismo — Inibem a acetilcolinesterase (AChE) através da inibição do sítio ativo da enzima***				
Edrofônio **Neostigmina** **Piridostigmina** **Ambenônio** **Fisostigmina**	Diagnóstico da miastenia grave, da síndrome de Eaton–Lambert e de distúrbios que resultam em fraqueza muscular (edrofônio) Agente de motilidade urinária e gastrintestinal, glaucoma, doenças da junção neuromuscular, como a miastenia grave (neostigmina, piridostigmina, ambenônio) Reversão da toxicidade anticolinérgica ou paralisia induzida na cirurgia (fisostigmina)	*Convulsões, broncoespasmo, arritmia cardíaca, bradicardia, parada cardíaca* Hipotensão ou hipertensão, salivação, lacrimejamento, diaforese, vômitos, diarréia, miose	Obstrução intestinal ou urinária mecânica Uso concomitante de ésteres de colina ou bloqueadores neuromusculares despolarizantes Doença cardiovascular	O edrofônio é de ação curta (2–10 minutos); devido a seu rápido início de ação, o edrofônio mostra-se útil para o diagnóstico de fraqueza muscular Para tratamento crônico da miastenia grave, são preferidos os inibidores da colinesterase de ação mais longa, como a piridostigmina, a neostigmina e o ambenônio A neostigmina também possui efeito de agonista colinérgico direto nos receptores N_M A aplicação tópica de inibidores da colinesterase à córnea diminui a pressão intra-ocular ao facilitar o efluxo de humor aquoso A estrutura não-polar torna a fisostigmina útil para combater a toxicidade anticolinérgica no SNC
Diisopropil fluorofosfato	Não aplicável (algumas vezes encontrado como toxina)	*Paralisia respiratória* Bradicardia, broncoespasmo, fasciculações, cãibras musculares, fraqueza, depressão do SNC, agitação, confusão, delírio, coma, broncorréia, salivação, lacrimejamento, diaforese, vômitos, diarréia, miose	Não aplicáveis	Composto organofosforado utilizado como inseticida, como substrato para a produção de armas químicas de organofosforados (gases dos nervos) e antigamente como medicamento miótico tópico em oftalmologia
Tacrina **Donepezila** **Rivastigmina** **Galantamina**	Doença de Alzheimer leve a moderada Demência	Diarréia, náusea, vômitos, cólicas, anorexia, sonhos vívidos	Anormalidades das provas de função hepática associadas ao tratamento (contra-indicação para a tacrina)	A tacrina, a donepezila, a rivastigmina e a galantamina produzem benefícios sintomáticos modestos na doença de Alzheimer A rivastigmina afeta tanto a acetilcolinesterase quanto a butirilcolinesterase através da formação de um complexo carbamoilato com ambas as enzimas A galantamina também atua como ligante não-potencializador dos receptores nicotínicos

Metacolina	Diagnóstico de asma	*Dispnéia* Tonteira, cefaléia, prurido, irritação da garganta	Ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral recentes Aneurisma da aorta Hipertensão não controlada	A metacolina é altamente resistente à acetilcolinesterase; é relativamente seletiva para os receptores colinérgicos muscarínicos cardiovasculares
Carbacol **Betanecol** **Cevimelina** **Pilocarpina**	Glaucoma (carbacol) Agente de motilidade do trato urinário (betanecol) Xerostomia na síndrome de Sjögren (cevimelina e pilocarpina)	Sudorese, tremores, náusea, tontura, polaciúria, rinite (formulações orais)	Irite aguda ou glaucoma após extração de catarata Glaucoma de ângulo estreito (fechamento de ângulo)	O carbacol possui ação nicotínica aumentada em comparação com a dos outros ésteres de colina; o carbacol não pode ser utilizado sistemicamente, devido à sua ação nicotínica imprevisível nos gânglios autônomos; a aplicação tópica de carbacol à córnea resulta em constrição da pupila (miose) e diminuição da pressão intra-ocular O betanecol é quase totalmente seletivo para os receptores muscarínicos A pilocarpina e a sevimelina (agonista M1 e M3) são utilizadas no tratamento na xerostomia na síndrome de Sjögren
AGONISTAS DOS RECEPTORES NICOTÍNICOS ***Mecanismo — Estimulam a abertura do canal do receptor nicotínico de ACh e produzem despolarização da membrana celular; a succinilcolina persiste na junção neuroefetora e ativa continuamente os canais dos receptores nicotínicos, resultando em inativação dos canais de sódio regulados por voltagem, de modo que eles não podem se abrir para sustentar potenciais de ação adicionais (algumas vezes denominados "bloqueio despolarizante")***				
Succinilcolina	Indução de bloqueio neuromuscular na cirurgia Intubação	*Bradiarritmia, parada cardíaca, arritmia cardíaca, hipertermia maligna, rabdomiólise, depressão respiratória* Rigidez muscular, mialgia, elevação da pressão intra-ocular	História pessoal ou familiar de hipertermia maligna Miopatias do músculo esquelético Lesão do neurônio motor superior Desnervação extensa do músculo esquelético	Em virtude de sua curta duração de ação, a succinilcolina constitui o fármaco de escolha para a paralisia durante a intubação Provoca fasciculações transitórias
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS ***Mecanismo — Antagonizam seletivamente os receptores muscarínicos***				
Atropina	*Overdose* de anticolinesterásicos Bradicardia sintomática aguda Pré-medicação para procedimento anestésico Excesso de salivação e de secreção de muco durante a cirurgia Antídoto para envenenamento por cogumelos	*Arritmia cardíaca, coma, depressão respiratória, elevação da pressão intra-ocular* Taquicardia, constipação, xerostomia, visão embaçada	Glaucoma de ângulo estreito	Alcalóide de ocorrência natural encontrado na planta *Atropa belladonna* Atividade principalmente muscarínica, efeito nicotínico marginal Mais efetiva para reversão da atividade colinérgica exógena do que endógena
Escopolamina	Cinetose Náusea e vômitos	*Alteração da freqüência cardíaca, psicose induzida por fármaco* Sonolência, xerostomia, visão embaçada	Glaucoma de ângulo estreito	Efeitos significativos sobre o SNC Liberada através de adesivo transdérmico
Pirenzepina **Metescopolamina** **Glicopirrolato**	Doença ulcerosa péptica Bradicardia induzida cirurgicamente ou pelo vago (glicopirrolato)	*Arritmia cardíaca, hipertermia maligna, anafilaxia, convulsões* Constipação, xerostomia, retenção urinária, diminuição da sudorese	Obstrução gastrintestinal, Glaucoma de ângulo estreito	Agentes alternativos ou aditivos para tratamento convencional da doença ulcerosa péptica A metescopolamina e o glicopirrolato possuem efeitos anticolinérgicos sobre o SNC e cognitivos tardios, porém mensuráveis

(*Continua*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 8 Farmacologia Colinérgica** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos Graves e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS ***Mecanismo — Antagonizam seletivamente os receptores muscarínicos***				
Atropina	*Overdose* de anticolinesterásicos Bradicardia sintomática aguda Pré-medicação para procedimento anestésico Excesso de salivação e de secreção de muco durante a cirurgia Antídoto para envenenamento por cogumelos	*Arritmia cardíaca, coma, depressão respiratória, elevação da pressão intra-ocular* Taquicardia, constipação, xerostomia, visão embaçada	Glaucoma de ângulo estreito	Alcalóide de ocorrência natural encontrado na planta *Atropa belladonna* Atividade principalmente muscarínica, efeito nicotínico marginal Mais efetiva para reversão da atividade colinérgica exógena do que endógena
Escopolamina	Cinetose Náusea e vômitos	*Alteração da freqüência cardíaca, psicose induzida por fármaco* Sonolência, xerostomia, visão embaçada	Glaucoma de ângulo estreito	Efeitos significativos sobre o SNC Liberada através de adesivo transdérmico
Ipratrópio **Tiotrópio**	Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) Asma	*Íleo paralítico, anafilaxia, edema orofaríngeo* Gosto anormal na boca, xerostomia (*spray* nasal)	Hipersensibilidade ao ipratrópio ou tiotrópio	O ipratrópio é mais efetivo do que os agonistas β-adrenérgicos no tratamento da DPOC, porém menos efetivo no tratamento da asma Em relação ao ipratrópio, foi constatado que o tiotrópio possui eficácia semelhante e, possivelmente, superior como broncodilatador no tratamento da DPOC
Oxibutinina **Propantelina** **Terodilina** **Tolterodina** **Tróspio** **Darifenacina** **Solifenacina**	Bexiga com hiper-reflexia e hiperativa Incontinência de urgência	Constipação, diarréia, náusea, ressecamento da boca, eritema no local de aplicação, prurido	Glaucoma de ângulo estreito	A oxibutinina, a propantelina, a tolterodina e o tróspio são antagonistas inespecíficos dos receptores muscarínicos, enquanto a darifenacina e a solifenacina são antagonistas seletivos para os receptores M3 A tolterodina pode causar menos ressecamento da boca do que a oxibutinina, e os agentes M3 seletivos mais recentes, a darifenacina e a solifenacina, podem causar menos ressecamento da boca e constipação do que os agentes não-seletivos
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES NICOTÍNICOS ***Mecanismo — Antagonizam seletivamente os receptores nicotínicos, impedindo, assim, a ligação da ACh endógena e a despolarização subseqüente das células musculares (algumas vezes denominado "bloqueio não-despolarizante")***				
Pancurônio **Tubocurarina** **Vecurônio** **Rocurônio** **Mivacúrio**	Indução do bloqueio neuromuscular na cirurgia Intubação	*Hipertensão, taquiarritmia, apnéia, broncoespasmo, insuficiência respiratória* Salivação, rubor (mivacúrio)	Hipersensibilidade ao pancurônio, tubocurarina, vecurônio, rocurônio ou mivacúrio	O pancurônio e a tubocurarina são agentes de ação longa; o vecurônio e o rocurônio são agentes de ação intermediária; o mivacúrio é um agente de ação curta. Os agentes bloqueadores não-despolarizantes possuem efeitos adversos variáveis associados ao bloqueio ganglionar, que podem ser revertidos pela administração de inibidores da AChE
Trimetafan **Mecamilamina**	Hipertensão em pacientes com dissecção aórtica aguda	*Íleo paralítico, retenção urinária, parada respiratória, síncope* Hipotensão ortostática, dispepsia, diplopia, sedação	Contra-indicações do trimetafan: asfixia, insuficiência respiratória não-corrigida, recém-nascidos com risco de íleo paralítico ou por mecônio, choque Contra-indicações da mecamilamina: insuficiência coronariana, glaucoma, infarto recente do miocárdio, estenose pilórica, insuficiência renal, pacientes tratados com sulfonamidas	A mecamilamina e o trimetafan são administrados quando se deseja um bloqueio ganglionar; esses fármacos reduzem a pressão arterial enquanto atenuam simultaneamente os reflexos simpáticos que normalmente causariam elevação deletéria da pressão no local da dissecção em casos de dissecção aórtica

9

Farmacologia Adrenérgica

Freddie M. Williams e Timothy J. Turner

Introdução
Caso
Bioquímica e Fisiologia da Função Adrenérgica
Síntese, Armazenamento e Liberação das Catecolaminas
Recaptação e Metabolismo das Catecolaminas
Receptores de Catecolaminas
Receptores α-Adrenérgicos
Receptores β-Adrenérgicos
Regulação da Resposta dos Receptores
Efeitos Fisiológicos e Farmacológicos das Catecolaminas Endógenas
Epinefrina
Norepinefrina
Dopamina
Classes e Agentes Farmacológicos
Inibidores da Síntese de Catecolaminas
Inibidores do Armazenamento das Catecolaminas
Inibidores da Recaptação de Catecolaminas
Inibidores do Metabolismo das Catecolaminas
Agonistas dos Receptores
Agonistas α-Adrenérgicos
Agonistas β-Adrenérgicos
Antagonistas dos Receptores
Antagonistas α-Adrenérgicos
Antagonistas β-Adrenérgicos
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

A farmacologia adrenérgica envolve o estudo de agentes que atuam sobre vias mediadas pelas catecolaminas endógenas — a norepinefrina, a epinefrina e a dopamina. Esses neurotransmissores modulam numerosas funções vitais, incluindo a freqüência e a força da contração cardíaca, a resistência (constrição e dilatação) dos vasos sangüíneos e bronquíolos, a liberação de insulina e a degradação da gordura. Os fármacos que atuam sobre a síntese, o armazenamento, a liberação e a recaptação de norepinefrina e epinefrina e cujos alvos consistem nos receptores pós-sinápticos desses transmissores são freqüentemente utilizados no tratamento da hipertensão, da depressão, do choque, da asma, da angina e de muitos outros distúrbios. Este capítulo analisa a base bioquímica e fisiológica da ação adrenérgica e, em seguida, discute a ação das diferentes classes de agentes adrenérgicos.

■ Caso

Ano de 1960. A Sra. S vem se sentindo deprimida há vários anos. Fez uso de diversos medicamentos na tentativa de aliviar seus sentimentos de inutilidade e falta de motivação, porém nada parece ajudar. Recentemente, entretanto, seu médico prescreveu iproniazida, um novo medicamento que parece estar surtindo efeito em muitos casos de depressão. Explicou para ela que os pesquisadores acreditam que o fármaco atua ao inibir a enzima existente no cérebro, denominada monoamina oxidase (MAO). A MAO é uma das enzimas responsáveis pela degradação das catecolaminas. Por ser um fármaco novo, seus efeitos adversos potenciais ainda não estão bem definidos, de modo que o médico aconselha a Sra. S a comunicar qualquer efeito diferente que possa surgir em decorrência do medicamento.

Esperançosa, mas sem esperar a ocorrência de mudanças significativas, a Sra. S começa a tomar a medicação. Dentro de algumas semanas, começa a sentir-se motivada e torna-se ativa pela primeira vez em 20 anos. Exultante diante dessa nova sensação de energia, a Sra. S recupera sua vida passada como debutante e *socialite* e resolve oferecer uma recepção com queijos e vinhos em grande estilo. Convida os melhores e mais ilustres da cidade, e a festa parece estar sendo um sucesso. À medida que se levanta para agradecer a presença de seus convidados, a Sra. S celebra com um grande gole de seu favorito Chianti 1954. No final da festa, sente uma forte dor de cabeça e náusea. Lembrando da recomendação de seu médico, pede a um amigo que a leve imediatamente até o hospital mais próximo. Na sala de emergência, o médico de plantão registra uma pressão arterial de 230/160 mm Hg. Constatando que a Sra. S está apresentando uma emergência hipertensiva, o médico imediatamente administra fentolamina (um antagonista dos receptores α-adrenérgicos). A pressão arterial da Sra. S normaliza-se rapidamente, e, na investigação clínica subseqüente, o médico identifica uma nova e atualmente famosa interação fármaco–alimento envolvendo os inibidores da MAO.

QUESTÕES

■ **1.** Qual a explicação em termos de mecanismo para a interação dos inibidores da MAO com vinho tinto e queijo envelhecido?

- **2.** Como a fentolamina atua e por que ela foi útil nesta circunstância clínica?
- **3.** Por que o médico não utilizou um antagonista dos receptores β-adrenérgicos para tratar a hipertensão da Sra. S?

BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA DA FUNÇÃO ADRENÉRGICA

O sistema nervoso autônomo mantém a homeostasia através da ação combinada de seus ramos simpático e parassimpático. O sistema nervoso simpático prevalece em condições de estresse, produzindo uma resposta de "luta ou fuga", que ajuda o organismo a sobreviver a esses desafios. A discussão que se segue trata da bioquímica da ação das catecolaminas, desde a síntese até o metabolismo e a ativação dos receptores. A seguir, são discutidas as funções fisiológicas das catecolaminas endógenas, a epinefrina, a norepinefrina e a dopamina, com ênfase na especificidade de expressão dos receptores em diferentes sistemas de órgãos.

SÍNTESE, ARMAZENAMENTO E LIBERAÇÃO DAS CATECOLAMINAS

As catecolaminas são sintetizadas pela oxidação do aminoácido tirosina. Essa síntese ocorre basicamente nas terminações nervosas simpáticas, mas também é observada em certo grau nos corpos celulares neuronais. A síntese de epinefrina predomina nas células da medula supra-renal, enquanto os neurônios adrenérgicos produzem, em sua maior parte, norepinefrina (Fig. 9.1). A tirosina, o precursor da síntese de catecolaminas, é transportada para dentro dos neurônios através de um transportador de aminoácidos aromáticos, que utiliza o gradiente de Na^+ através da membrana neuronal para concentrar a tirosina, a fenilalanina, o triptofano e a histidina. A primeira etapa na síntese das catecolaminas, a oxidação da tirosina a **diidroxifenilalanina** (**DOPA**) pela enzima **tirosina hidroxilase** (TH), constitui a etapa que limita a velocidade do processo. A DOPA é convertida em dopamina por uma descarboxilase genérica de aminoácidos aromáticos. A seguir, a dopamina é hidroxilada na posição 9 (ou posição β) pela **dopamina β-hidroxilase**, produzindo norepinefrina. Nos tecidos que produzem epinefrina, a norepinefrina é então metilada em seu grupo amino pela **feniletanolamina-N-metiltransferase** (PNMT).

A localização subcelular dessas várias etapas de síntese está ligada ao armazenamento posterior do neurotransmissor. A conversão da tirosina em dopamina ocorre no citoplasma do neurônio. A seguir, a dopamina é transportada em vesículas sinápticas por um antiportador de prótons helicoidal que atravessa 12 vezes a membrana, denominado **transportador de monoaminas vesicular** (**VMAT**). A dopamina no interior da vesícula é convertida em norepinefrina pela dopamina β-hidroxilase.

Existem três transportadores vesiculares distintos que diferem quanto à especificidade de substrato e localização. O VMAT1 e o VMAT2 (também conhecido como Captação 2 [Fig. 9.2]) transportam a serotonina (5HT), a histamina e todas as catecolaminas, porém diferem na sua expressão: o VMAT1 é expresso na periferia (glândulas supra-renais, gânglios simpáticos), enquanto o VMAT2 é expresso primariamente no sistema nervoso central (SNC). O transportador de acetilcolina vesicular (VAChT) é expresso nos neurônios colinérgicos, incluindo

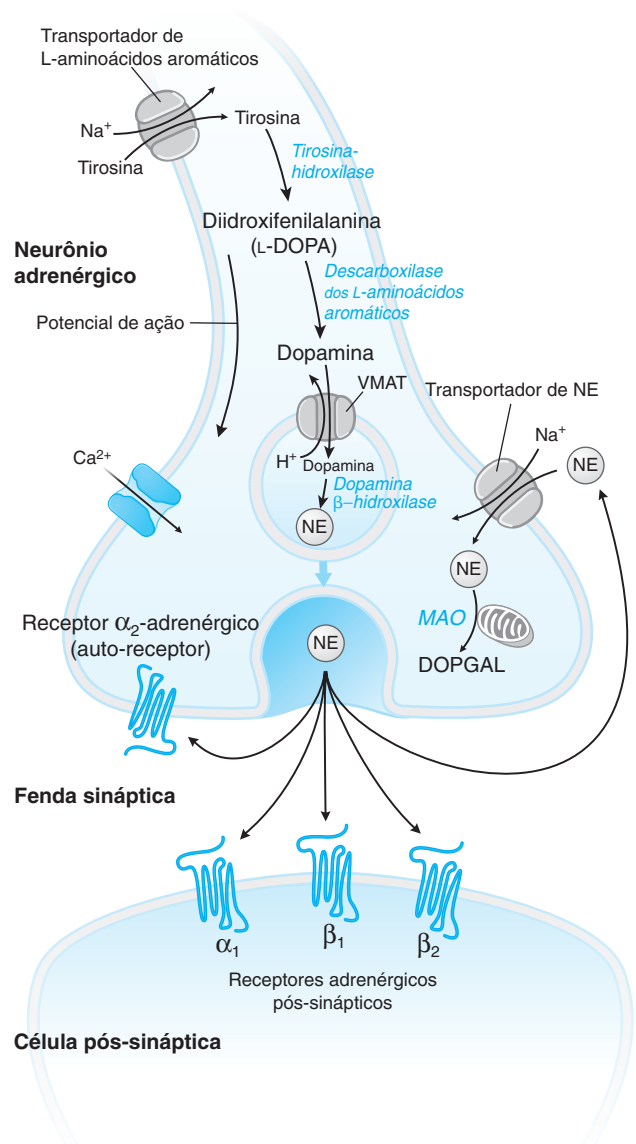



Fig. 9.1 Vias de síntese, armazenamento, liberação e recaptação de catecolaminas. As catecolaminas endógenas, a dopamina, a norepinefrina e a epinefrina, são todas sintetizadas a partir da tirosina. A etapa que limita a velocidade no processo de síntese das catecolaminas, a oxidação da tirosina citoplasmática a diidroxifenilalanina (L-DOPA), é catalisada pela enzima tirosina-hidroxilase. A seguir, a descarboxilase de L-aminoácidos aromáticos converte a L-DOPA em dopamina. O transportador de monoamina vesicular (VMAT) transloca a dopamina (e outras monoaminas) no interior de vesículas sinápticas. Nos neurônios adrenérgicos, a dopamina β-hidroxilase intravesicular converte a dopamina em norepinefrina (NE). A seguir, a norepinefrina é armazenada na vesícula até a sua liberação. Nas células da medula supra-renal, a norepinefrina retorna ao citosol, onde a feniletanolamina N-metiltransferase (PNMT) converte a norepinefrina em epinefrina. A seguir, a epinefrina é transportada de volta à vesícula para armazenamento (*não indicado na figura*). A α-metiltirosina inibe a tirosina hidroxilase, a enzima que limita a velocidade no processo de síntese das catecolaminas (*não indicada na figura*). A norepinefrina liberada pode estimular os receptores α_1-, β_1- ou β_2-adrenérgicos pós-sinápticos ou os receptores α_2-adrenérgicos pré-sinápticos. A norepinefrina liberada também pode ser captada em terminações pré-sinápticas pelo transportador de NE seletivo. A NE no citoplasma do neurônio pré-sináptico pode ser ainda captada em vesículas sinápticas pelo VWAT (*não indicado*) ou degradada a DOPGAL (ver Fig. 9.3) pela monoamina oxidase (MAO) associada à mitocôndria.

os nervos motores (ver Cap. 8). Esses antiportadores utilizam o gradiente de prótons gerado por uma H^+-ATPase na membrana vesicular para concentrar a dopamina no interior da vesícula. As concentrações de norepinefrina no interior da vesícula podem

atingir 100 mM. Para estabilizar a pressão osmótica decorrente do elevado gradiente de concentração para a norepinefrina através da membrana vesicular, acredita-se que a norepinefrina se condensa com ATP. Conseqüentemente, ocorre liberação concomitante de ATP e de norepinefrina com a exocitose da vesícula.

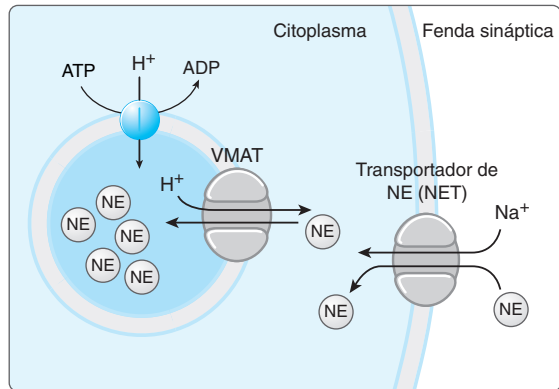
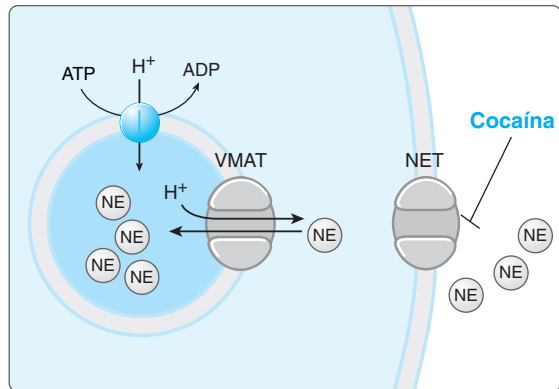
Nas células da medula supra-renal, a norepinefrina é transportada ou difunde-se das vesículas para o citoplasma, onde a PNMT a converte em epinefrina. A seguir, a epinefrina é novamente transportada em vesículas para armazenamento até sua liberação posterior por exocitose. A natureza não-seletiva do VMAT1 e do VMAT2 possui conseqüências farmacológicas importantes, conforme discutido adiante.

A liberação de catecolaminas é iniciada por sinais que se originam em um conjunto de áreas de processamento no SNC, particularmente no sistema límbico. Esses neurônios do SNC projetam axônios que fazem sinapse em neurônios pré-ganglionares simpáticos nas colunas intermédio-laterais da medula espinal. Os axônios pré-ganglionares projetam-se para os gânglios simpáticos, onde liberam acetilcolina. Esse neurotransmissor inicia potenciais pós-sinápticos excitatórios nos neurônios pós-ganglionares, ativando os receptores nicotínicos de acetilcolina (ACh) (canais seletivos de cátions, que despolarizam a membrana neuronal). Os bloqueadores ganglionares, como o **hexametônio** e a **mecamilamina**, bloqueiam o receptor nicotínico de ACh ganglionar, sem exercer efeitos significativos sobre os receptores de ACh do músculo esquelético (ver Cap. 8). Os axônios pós-ganglionares simpáticos formam varicosidades ou sinapses *en passant* nos órgãos-alvo ou sobre eles. A chegada de um potencial de ação nessas terminações abre os canais de Ca^{2+} regulados por voltagem, e o conseqüente influxo de Ca^{2+} deflagra o processo de exocitose das vesículas sinápticas contendo catecolaminas. A norepinefrina sofre rápida difusão da varicosidade pré-sináptica e regula localmente as respostas teciduais (por exemplo, tônus do músculo liso) através da ativação dos receptores adrenérgicos pós-sinápticos (com a notável exceção de que a ACh é o transmissor utilizado nas terminações nervosas simpáticas das glândulas sudoríparas). Recentemente, foi constatado que os receptores adrenérgicos também se localizam em terminações nervosas pré-sinápticas, e isso pode constituir um mecanismo auto-regulador para modular a extensão da liberação de neurotransmissor.

RECAPTAÇÃO E METABOLISMO DAS CATECOLAMINAS

Quando uma molécula de catecolamina exerce seu efeito em um receptor pós-sináptico, a resposta é levada a seu término por um de três mecanismos: (1) recaptação de catecolaminas no neurônio pré-sináptico; (2) metabolismo das catecolaminas a um metabólito inativo; e (3) difusão das catecolaminas a partir da fenda sináptica. Os dois primeiros mecanismos exigem proteínas de transporte específicas ou enzimas e, por conseguinte, constituem alvos para intervenção farmacológica.

A recaptação de catecolaminas no citoplasma neuronal é mediada por um transportador seletivo de catecolaminas (por exemplo, **transportador de norepinefrina** ou **NET**), também conhecido como Captação 1 (Fig. 9.2). Este simportador utiliza o gradiente de Na^+ de direção interna para concentrar as catecolaminas no citoplasma das terminações nervosas simpáticas, limitando, assim, a resposta pós-sináptica e permitindo aos neurônios reciclar o transmissor para liberação subseqüente. No interior da terminação nervosa, as catecolaminas podem

A Captação normal de norepinefrina a partir da fenda sináptica e concentração de NE na vesícula sináptica

B A cocaína inibe o transportador de NE

C A reserpina inibe o VMAT

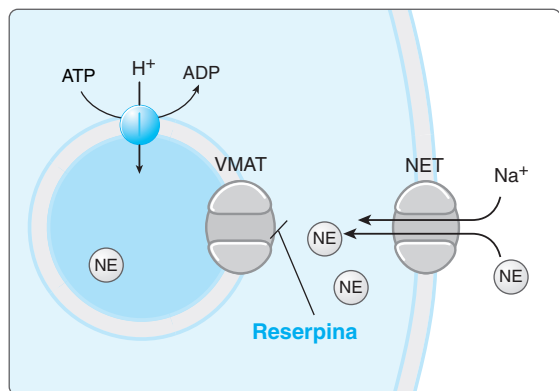



Fig. 9.2 Mecanismos de ação da cocaína e da reserpina. A. A norepinefrina (NE) que foi liberada na fenda sináptica pode ser captada no citoplasma do neurônio pré-sináptico pelo transportador de NE seletivo (NET), um co-transportador de Na^+-NE. A NE citoplasmática é concentrada em vesículas sinápticas pelo transportador de monoaminas vesicular (VMAT) não-seletivo, um antiportador de H^+-monoaminas. Uma H^+-ATPase utiliza a energia da hidrólise do ATP para concentrar prótons nas vesículas sinápticas, gerando, assim, um gradiente de H^+ transmembrana. Esse gradiente de H^+ é utilizado pelo VMAT para impulsionar o transporte de monoamina na vesícula sináptica. **B.** A cocaína inibe o transportador de NE, permitindo a permanência da NE liberada na fenda sináptica por um maior período de tempo. Através desse mecanismo, a cocaína potencializa a neurotransmissão nas sinapses adrenérgicas. **C.** A reserpina inibe o transportador de monoaminas vesicular, impedindo o reenchimento das vesículas sinápticas com NE e levando à depleção do neurotransmissor na terminação adrenérgica. Através desse mecanismo, a reserpina inibe a neurotransmissão nas sinapses adrenérgicas.

ser ainda mais concentradas em vesículas sinápticas através do VMAT, o mesmo transportador utilizado para o transporte da dopamina na vesícula para a síntese de catecolaminas. Por conseguinte, *o reservatório de catecolaminas disponível para liberação provém de duas fontes: as moléculas que são sintetizadas* de novo *e as moléculas que são recicladas através de recaptação neuronal*.

O metabolismo das catecolaminas envolve as duas enzimas: a **MAO** e a **catecol-O-metiltransferase** (**COMT**) (Fig. 9.3). A MAO é uma enzima mitocondrial que é expressa na maioria dos neurônios. Ocorre em duas isoformas: a MAO-A e a MAO-B. As duas isoformas possuem algum grau de especificidade de ligante: a MAO-A degrada preferencialmente a serotonina, a norepinefrina e a dopamina, enquanto a MAO-B degrada a dopamina mais rapidamente do que a serotonina e a norepinefrina. A COMT é uma enzima citosólica expressa primariamente no fígado.

RECEPTORES DE CATECOLAMINAS

Os receptores adrenérgicos (também denominados **adreno-receptores**) são seletivos para a norepinefrina e a epinefrina. A dopamina em concentrações suprafisiológicas também pode ativar alguns adreno-receptores. Esses receptores são divididos em duas classes principais, denominadas α e β. Todas as classes e subclasses de receptores de catecolaminas são

Fig. 9.3 Metabolismo da norepinefrina. A norepinefrina é degradada a metabólitos por duas enzimas principais. A catecol-O-metiltransferase (COMT) é uma enzima citosólica amplamente distribuída; a COMT no fígado é particularmente importante no metabolismo das catecolaminas circulantes. A monoamina oxidase (MAO), que se localiza na superfície externa das mitocôndrias, é encontrada em muitos neurônios monoaminérgicos (incluindo adrenérgicos). A COMT, a MAO, a aldeído redutase e a aldeído desidrogenase metabolizam as catecolaminas e múltiplos intermediários, que são finalmente excretados. O ácido vanililmandélico (VMA) é o principal metabólito excretado na urina.

membros da superfamília de receptores acoplados à proteína G (ver Cap. 1).

Ambos os receptores adrenérgicos α e β estão acoplados a proteínas de suporte citoplasmáticas que, por sua vez, estão acopladas a cascatas de sinalização distais. Por exemplo, os receptores β_1 interagem com uma série de elementos citoesqueléticos, denominados **proteínas PDZ**. Os membros da família de proteínas PDZ medeiam funções reguladoras, incluindo internalização dos receptores e acoplamento a proteínas adaptadoras, como Grb2 ou fatores de troca de guanina-nucleotídios, que regulam pequenas proteínas G monoméricas. Além disso, uma série de estudos biofísicos, bioquímicos e estruturais revelaram que muitos receptores acoplados à proteína G, incluindo os receptores adrenérgicos, formam dímeros funcionais. Por exemplo, os receptores β_1 podem formar homodímeros, bem como heterodímeros com receptores adrenérgicos β_2, receptores adrenérgicos α_2 e receptores de opiáceos δ. As implicações funcionais dessas estruturas quaternárias não estão bem esclarecidas, porém a formação de heterodímeros sugere, no mínimo, um mecanismo para a regulação de receptores heterólogos.

Receptores α-Adrenérgicos

Os receptores α-adrenérgicos são divididos em subclasses α_1 e α_2 (Quadro 9.1). A maioria dos receptores α_1 efetua a sua sinalização através de vias mediadas por G_q, que geram IP_3, que mobiliza as reservas intracelulares de Ca^{2+}, e DAG, que ativa a proteinocinase C. Os receptores α_1 são expressos no músculo liso vascular, no músculo liso do trato genitourinário, no músculo liso intestinal, no coração e no fígado. Nas células musculares lisas vasculares, a estimulação dos receptores α_1 aumenta o $[Ca^{2+}]$ intracelular, a ativação da calmodulina, a fosforilação da cadeia leve de miosina, a interação actina–miosina aumentada e a contração muscular (ver Cap. 21). Por conseguinte, o subtipo de receptor α_1 é importante para mediar elevações da pressão arterial, e os antagonistas dos receptores α_1 constituem uma terapia lógica para a hipertensão. Como a ativação dos receptores α_1 também provoca contração do músculo genitourinário, os antagonistas dos receptores α_1 são utilizados clinicamente no tratamento sintomático da hipertrofia prostática (ver adiante).

Os receptores α_2-adrenérgicos ativam a G_i, uma proteína G inibitória. A G_i exerce múltiplas ações de sinalização, incluindo inibição da adenilil ciclase (diminuindo, assim, os níveis de cAMP), ativação dos canais de K^+ retificadores internamente dirigidos acoplados à proteína G (que provocam hiperpolarização da membrana) e inibição dos canais de Ca^{2+} neuronais. Cada um desses efeitos tende a diminuir a liberação de neurotransmissor do neurônio-alvo. Os receptores α_2 são encontrados tanto em neurônios pré-sinápticos quanto nas células pós-sinápticas. *Os receptores α_2 pré-sinápticos atuam como auto-receptores para mediar a inibição da transmissão sináptica por retroalimentação*. Os receptores α_2 também são expressos nas células β do pâncreas e nas plaquetas, onde medeiam a inibição da liberação de insulina e a inibição da agregação plaquetária, respectivamente. Esta última observação levou ao desenvolvimento de agentes que atuam como inibidores específicos dos receptores α_2 plaquetários (ver adiante). Entretanto, a principal abordagem farmacológica dos receptores α_2 tem sido no tratamento da hipertensão. Os agonistas dos receptores α_2 atuam em locais do SNC para diminuir a descarga simpática na periferia, resultando em diminuição da liberação de norepinefrina nas terminações nervosas simpáticas e, portanto, em diminuição da contração do músculo liso vascular.

QUADRO 9.1 Ações dos Receptores Adrenérgicos

SUBTIPO DE RECEPTOR	MEDIADORES DA SINALIZAÇÃO	TECIDO	EFEITOS
α_1	$G_q/G_i/G_o$	Músculo liso vascular	Contração
		Músculo liso genitourinário	Contração
		Músculo liso intestinal	Relaxamento
		Coração	↑ Inotropismo e excitabilidade
		Fígado	Glicogenólise e gliconeogênese
α_2	G_i/G_o	Células β do pâncreas	↓ Secreção de insulina
		Plaquetas	Agregação
		Nervo	↓ Liberação de norepinefrina
		Músculo liso vascular	Contração
β_1	G_s	Coração	↑ Cronotropismo e inotropismo
		Coração	↑ Velocidade de condução do nó AV
		Células justaglomerulares renais	↑ Secreção de renina
β_2	G_s	Músculo liso	Relaxamento
		Fígado	Glicogenólise e gliconeogênese
		Músculo esquelético	Glicogenólise e captação de K^+
β_3	G_s	Tecido adiposo	Lipólise

Receptores β-Adrenérgicos

Os receptores β-adrenérgicos são divididos em três subclasses, denominadas β_1, β_2 e β_3 (Quadro 9.1). Todas as três subclasses ativam uma proteína G estimuladora, G_s. A G_s ativa a adenilil ciclase, resultando em elevação dos níveis de cAMP intracelular. O aumento do cAMP ativa proteinocinases (particularmente a proteinocinase A), que fosforilam proteínas celulares, incluindo canais iônicos. A natureza exata das diferenças de sinalização entre os subtipos de receptores β-adrenérgicos não está bem esclarecida, visto que todos parecem acoplar-se de modo eficiente à G_s. Foi sugerido que a especificidade pode ser conferida pela composição exata das subunidades da proteína G encontrada no complexo receptor. Por conseguinte, a seletividade farmacológica parece residir na distribuição tecidual específica de cada subtipo de receptores β-adrenérgicos e, possivelmente, na ativação das vias de sinalização distais específicas de cada tecido.

Os receptores β_1-adrenérgicos localizam-se primariamente no coração e nos rins. Nos rins, são encontrados principalmente nas células justaglomerulares renais, onde a ativação do receptor induz a liberação de renina (ver Cap. 20). A estimulação dos receptores β_1 cardíacos provoca aumento tanto no inotropismo (força da contração) quanto no cronotropismo (freqüência cardíaca). O efeito inotrópico é mediado pela fosforilação aumentada dos canais de Ca^{2+}, incluindo os canais de cálcio no sarcolema e fosfolambam no retículo sarcoplasmático (ver Cap. 19). O aumento do cronotropismo resulta de um aumento mediado pelos receptores β_1 na taxa de despolarização da fase 4 das células marca-passo do nó sinoatrial. Ambos os efeitos contribuem para um aumento do débito cardíaco (lembre que o débito cardíaco = freqüência cardíaca × volume sistólico). A ativação dos receptores β_1 também aumenta a velocidade de condução no nó atrioventricular (AV), visto que o aumento da entrada de Ca^{2+} estimulado pelos receptores β_1 aumenta da taxa de despolarização das células do nó AV.

Os efeitos importantes dos receptores β-adrenérgicos sobre a força da contração e a freqüência cardíaca fazem com que os antagonistas desse subtipo de receptores constituam agentes de interesse no tratamento da hipertensão e da angina. Os antagonistas dos receptores β_1-adrenérgicos também são utilizados na prevenção de um segundo infarto do miocárdio em pacientes que já sofreram infarto, bem como no tratamento da insuficiência cardíaca leve a moderada. Como os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos reduzem a velocidade de condução do nó AV, esses agentes são utilizados no tratamento de algumas formas de taquicardia supraventricular (ver Cap. 18).

Os receptores β_2-adrenérgicos são expressos no músculo liso, no fígado e no músculo esquelético. No músculo liso, a ativação dos receptores estimula a G_s, a adenilil ciclase, o cAMP e a proteinocinase A. A proteinocinase A fosforila diversas proteínas contráteis, especialmente a cinase da cadeia leve de miosina. A fosforilação da cinase da cadeia leve de miosina diminui a sua afinidade pela cálcio-calmodulina, resultando em relaxamento do aparelho contrátil. As evidências disponíveis também sugerem que a ativação dos receptores β_2-adrenérgicos pode relaxar o músculo liso brônquico através de ativação dos canais de G_s independente da K^+. O efluxo aumentado de K^+ leva à hiperpolarização das células musculares lisas brônquicas e, portanto, opõe-se à despolarização necessária para produzir contração. Devido ao profundo relaxamento do músculo liso brônquico mediado pelos receptores β, os agonistas β_2 inalados constituem fármacos especialmente úteis no tratamento da asma. Nos hepatócitos, a ativação da cascata de sinalização da G_s dá início a uma série de eventos de fosforilação intracelulares, que resultam em ativação da glicogênio-fosforilase e catabolismo do glicogênio. Por conseguinte, o resultado da estimulação dos hepatócitos pelos receptores β_2-adrenérgicos consiste em aumento dos níveis plasmáticos de glicose. No músculo esquelético, a ativação dessas mesmas vias de sinalização estimula a glicogenólise e promove a captação de K^+.

Recentemente, foi descoberto que os receptores β_3-adrenérgicos são expressos especificamente no tecido adiposo. A estimulação dos receptores β_3 determina um aumento da lipólise. Essa ação fisiológica levou à especulação de que os agonistas β_3 poderiam ser úteis no tratamento da obesidade e do diabetes melito não-insulino-dependente, porém é preciso ainda desenvolver esses agentes farmacológicos seletivos para uso clínico.

REGULAÇÃO DA RESPOSTA DOS RECEPTORES

A capacidade dos agonistas dos receptores de iniciar uma sinalização distal é proporcional ao número de receptores ativados. Por conseguinte, a ocorrência de mudanças na densidade dos receptores existentes sobre a superfície celular irá alterar a eficácia aparente de um agonista. Assim, as alterações tanto a curto prazo (dessensibilização) quanto a longo prazo (infra-regulação) no número de receptores adrenérgicos funcionais são importantes na regulação da resposta do tecido.

Quando um agonista ativa o receptor adrenérgico, a dissociação das proteínas G heterotriméricas leva a uma sinalização distal, bem como a um mecanismo de retroalimentação negativa que limita as respostas dos tecidos. O acúmulo das subunidades $\beta\gamma$ na membrana recruta uma **cinase do receptor acoplado à proteína G** (GRK), que fosforila o receptor nos resíduos da extremidade C-terminal, que atuam como importantes alvos de proteínas inativadoras. Alternativamente, a proteinocinase A e a proteinocinase C podem fosforilar as proteínas G. O estado fosforilado de uma proteína G pode ligar-se a outra proteína, denominada **β-arrestina**, que inibe estericamente a interação receptor-proteína G, silenciando efetivamente a sinalização do receptor. Em uma escala temporal maior, o complexo receptor–β-arrestina é seqüestrado, através de um mecanismo dependente de clatrina, em um compartimento endocítico para internalização, um processo denominado **infra-regulação**. Cada um desses processos é importante na regulação da responsividade do tecido a curto ou a longo prazo.

EFEITOS FISIOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS DAS CATECOLAMINAS ENDÓGENAS

As catecolaminas endógenas, a epinefrina e a norepinefrina, atuam como agonistas nos receptores α- e β-adrenérgicos. Em concentrações suprafisiológicas, a dopamina também pode atuar como agonista nos receptores α e β. O efeito global de cada catecolamina é complexo e depende da concentração do agente e da expressão dos receptores específica do tecido.

Epinefrina

A epinefrina é um agonista nos receptores tanto α- quanto β-adrenérgicos. *Em baixas concentrações, a epinefrina possui efeitos predominantemente β_1 e β_2, ao passo que, em altas concentrações, predominam os efeitos α_1.* A epinefrina, através de sua ação sobre os receptores β_1, aumenta a força de contração cardíaca e o débito cardíaco, com conseqüente aumento no consumo de oxigênio do coração e na pressão arterial sistólica. A vasodilatação mediada pelos receptores β_2 provoca uma redução da resistência periférica e diminuição da pressão arterial diastólica. A estimulação dos receptores β_2 também aumenta o fluxo sangüíneo para o músculo esquelético, relaxa o músculo liso brônquico e aumenta as concentrações de glicose e de ácidos graxos livres no sangue. Todos esses efeitos β_1 e β_2 constituem componentes da resposta de "luta-ou-fuga". A epinefrina é utilizada no tratamento da crise asmática aguda e anafilaxia; a epinefrina aplicada localmente em altas doses provoca vasoconstrição e prolonga a ação dos anestésicos locais. A epinefrina possui rápido início e breve duração de ação, sendo ineficaz por via oral. O aumento da excitabilidade cardíaca induzido pela epinefrina pode levar a arritmias cardíacas, e a acentuada elevação da pressão arterial pode provocar hemorragia cerebral.

Norepinefrina

A norepinefrina é um agonista nos receptores α_1 e β_1, porém possui relativamente pouco efeito sobre os receptores β_2. Devido à ausência de ação nos receptores β_2, a administração sistêmica de norepinefrina aumenta não apenas a pressão arterial sistólica (efeito β_1), como também a pressão arterial diastólica e a resistência periférica total. A norepinefrina também aumenta a freqüência cardíaca, porém esse efeito é tipicamente superado pela atividade vagal reflexa em resposta à elevação da pressão arterial. Por conseguinte, a norepinefrina aumenta o volume sistólico, porém o débito cardíaco permanece inalterado, visto que a freqüência cardíaca é, em última análise, diminuída. A norepinefrina é utilizada com freqüência no tratamento de emergência do choque distributivo.

Dopamina

Apesar de a dopamina ser um neurotransmissor proeminente do SNC, a sua administração sistêmica tem poucos efeitos sobre o SNC, visto que ela não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. A dopamina ativa um ou mais subtipos de receptores de catecolaminas nos tecidos periféricos, e o efeito predominante depende da concentração local do composto. Em baixas doses (<2 μg/kg por min), uma infusão intravenosa contínua de dopamina atua predominantemente sobre os receptores dopaminérgicos D1 nos leitos vasculares renal, mesentérico e coronariano. Os receptores dopaminérgicos D1 ativam a adenilil ciclase nas células musculares lisas vasculares, resultando em aumento dos níveis de cAMP e em vasodilatação. Com uma velocidade suprafisiológica de infusão (2-10 μg/kg por min), a dopamina atua como agente inotrópico positivo através da ativação dos receptores β_1-adrenérgicos. Com velocidades ainda mais altas de infusão (>10 μg/kg por min), a dopamina atua sobre os receptores α_1-adrenérgicos vasculares, causando vasoconstrição. A dopamina é utilizada no tratamento do choque, particularmente nos estados de choque causados por baixo débito cardíaco e acompanhados de comprometimento da função renal, resultando em oligúria.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

É possível efetuar uma intervenção farmacológica em cada uma das principais etapas da síntese, do armazenamento, da recaptação, do metabolismo e da ativação dos receptores das catecolaminas. A discussão que se segue apresenta as diversas classes de agentes por ordem de suas ações sobre as vias adrenérgicas, desde a síntese do neurotransmissor até a ativação do receptor.

INIBIDORES DA SÍNTESE DE CATECOLAMINAS

Os inibidores da síntese de catecolaminas possuem utilidade clínica limitada, visto que esses agentes inibem de modo inespecífico a formação de todas as catecolaminas (ver Fig. 9.1). A **α-metiltirosina** é um análogo estrutural da tirosina que é transportado nas terminações nervosas, onde inibe a tiroxina hidroxilase, a primeira enzima na via de biossíntese das catecolaminas. Esse agente é utilizado em certas ocasiões no tratamento da hipertensão associada ao feocromocitoma (um tumor de células enterocromafins da medula supra-renal que produz norepinefrina e epinefrina).

INIBIDORES DO ARMAZENAMENTO DAS CATECOLAMINAS

As catecolaminas originam-se de dois reservatórios—a síntese *de novo* e a reciclagem do transmissor. Um agente capaz de inibir o armazenamento das catecolaminas nas vesículas pode ter dois efeitos. A curto prazo, esse agente pode aumentar a liberação efetiva das catecolaminas das terminações sinápticas, imitando, dessa maneira, a estimulação simpática ("**simpaticomimético**"). Entretanto, dentro de um período mais longo de tempo, o agente causa depleção do reservatório de catecolaminas disponíveis e, portanto, atua como **simpaticolítico** (inibidor da atividade simpática) (Fig. 9.4).

A **reserpina** liga-se firmemente ao antiportador vesicular, o VMAT (ver Figs. 9.1 e 9.2). O fármaco provoca lesão irreversível do VMAT, resultando em vesículas que perdem a sua capacidade de concentrar e de armazenar a norepinefrina e a dopamina. A reserpina, quando administrada em baixas doses, provoca extravasamento do neurotransmissor no citoplasma, onde a catecolamina é destruída pela MAO. Em altas doses, a taxa de extravasamento do neurotransmissor pode ser alta o suficiente para superar a MAO no neurônio pré-sináptico. Nessas condições, existe uma elevada concentração de transmissor no citoplasma neuronal, e o neurotransmissor pode passar do plasma para o espaço sináptico por meio do NET atuando de modo inverso. O efluxo de catecolaminas possui um efeito simpaticomimético transitório. Como a inibição do VMAT pela reserpina é irreversível, novas vesículas de armazenamento devem ser sintetizadas e transportadas até a terminação nervosa para restaurar a função vesicular apropriada. A fase de recuperação pode levar dias a semanas após a interrupção da administração de reserpina. A reserpina também pode ser utilizada experimentalmente para avaliar se determinado fármaco precisa ser concentrado nas terminações pré-sinápticas para exercer a sua ação. No passado, a reserpina era utilizada no tratamento da hipertensão. Entretanto, em virtude da natureza irreversível de sua ação e de sua associação com depressão psicótica, a reserpina deixou de ser interessante, visto que, na atualidade, dispõe-se de fármacos mais seguros e mais eficazes para o tratamento da hipertensão.

A **tiramina** é uma amina, presente na dieta, normalmente metabolizada no trato gastrintestinal e no fígado pela MAO. Em pacientes que fazem uso de inibidores da MAO (IMAO, ver adiante), a tiramina é absorvida no intestino, transportada pelo sangue e captada por neurônios simpáticos, onde é transportada até as vesículas sinápticas pelo VMAT. Através desse mecanismo, um estímulo agudo com grandes quantidades de tiramina pode provocar deslocamento agudo da norepinefrina vesicular e liberação não-vesicular maciça de norepinefrina das terminações nervosas, através de reversão do NET. Alimentos fermentados, como o vinho tinto e o queijo envelhecido, possuem altas concentrações de tiramina; este foi o motivo pelo qual, no caso descrito na introdução, a Sra. S sofreu uma crise hipertensiva pouco depois de sua festa de queijos e vinhos. Embora a própria tiramina seja pouco retida nas vesículas sinápticas, seu metabólito hidroxilado, a **octopamina** (cuja síntese é catalisada pela dopamina β-hidroxilase vesicular), pode ser armazenado em altas concentrações nas vesículas. Em condições de tratamento crônico com IMAO e ingestão dietética modesta de tiramina, a norepinefrina pode ser gradualmente substituída pela octopamina nas vesículas de armazenamento. Como a octopamina possui atividade agonista na maioria dos receptores adrenérgicos de mamíferos, as respostas pós-sinápticas à estimulação simpática podem diminuir gradualmente, levando, por fim, ao desenvolvimento de hipotensão postural.

A **guanetidina** (a exemplo da tiramina) é transportada ativamente nos neurônios pelo NET, onde se concentra nas vesículas transmissoras e desloca a norepinefrina, resultando em sua depleção gradual (Fig. 9.4). A guanetidina (à semelhança da octopamina) não é um agonista nos receptores adrenérgicos pós-sinápticos, de modo que a sua liberação vesicular após estimulação simpática não desencadeia uma resposta pós-sináptica. No passado, a guanetidina era utilizada no tratamento da hipertensão não controlada. A guanetidina inibe os nervos simpáticos cardíacos, resultando em diminuição do débito cardíaco, e bloqueia a vasoconstrição mediada de modo simpático, resultando em diminuição da pré-carga cardíaca. A hipotensão sintomática que ocorre após o exercício ou na posição ortostática (hipotensão postural) pode resultar da inibição dessas respostas simpáticas pela guanetidina.

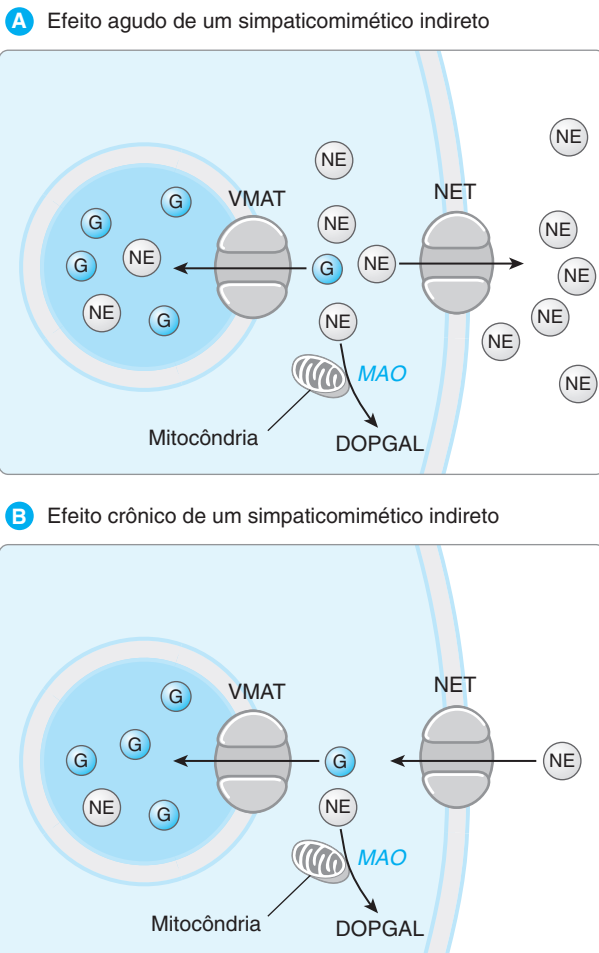



Fig. 9.4 Efeitos agudos e crônicos dos simpaticomiméticos indiretos. Os simpaticomiméticos indiretos possuem efeitos diferentes sobre a descarga simpática, dependendo de sua administração aguda ou crônica. **A.** Quando administrado de modo agudo, um simpaticomimético direto, como a guanetidina (G), desloca a norepinefrina (NE) armazenada nas vesículas sinápticas dos neurônios adrenérgicos. Isso resulta em efluxo maciço de norepinefrina através do transportador de NE que atua de modo reverso; o transbordamento resultante de norepinefrina na sinapse provoca acentuada estimulação simpática. **B.** Quando administrado de modo crônico, um simpaticomimético indireto, como a guanetidina (G), concentra-se nas vesículas sinápticas e substitui a norepinefrina. Além disso, a monoamina oxidase (MAO) degrada o pequeno reservatório de norepinefrina que permanece no citoplasma. Ambos os efeitos contribuem para a diminuição da estimulação simpática.

O **guanadrel** também atua como falso neurotransmissor. A exemplo da guanetidina, esse fármaco pode ser utilizado no tratamento da hipertensão, porém não constitui mais o agente de primeira linha. O perfil de efeitos adversos do guanadrel assemelha-se ao da guanetidina.

A **anfetamina** exerce várias ações adrenérgicas: (1) desloca as catecolaminas endógenas das vesículas de armazenamento (de modo semelhante à tiramina); (2) atua como inibidor fraco da MAO; e (3) bloqueia a recaptação de catecolaminas mediada pelo NET e DAT. Apesar da ligação da anfetamina aos receptores adrenérgicos pós-sinápticos, possui pouca ação agonista nos receptores α- ou β-adrenérgicos. A anfetamina possui efeitos acentuados sobre o comportamento, incluindo aumento do estado de alerta, diminuição da fadiga, depressão do apetite e insônia. Por conseguinte, tem sido utilizada no tratamento da depressão e da narcolepsia (episódios recorrentes de sonolência e sono durante as horas do dia), bem como para suprimir o apetite. Seus efeitos adversos podem ser consideráveis, incluindo fadiga e depressão após o período de estimulação central.

A **efedrina**, a **pseudo-efedrina** e a **fenilpropanolamina** são agentes estruturalmente relacionados cujas ações são menos pronunciadas que as da anfetamina. Enquanto a efedrina e a fenilpropanolamina têm seu uso restrito nos Estados Unidos, a pseudo-efedrina é amplamente utilizada como descongestionante de venda livre, sendo encontrada em alguns remédios para resfriado e supressores do apetite.

O **metilfenidato**, um análogo estrutural da anfetamina, é amplamente utilizado em psiquiatria para o tratamento do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) em crianças; acredita-se que seu principal efeito esteja relacionado com um aumento da atenção.

No caso de todos os agentes relacionados com a anfetamina, podem ocorrer dependência psicológica e fisiológica e tolerância. Esses agentes aumentam a pressão arterial tanto sistólica quanto diastólica, e os indivíduos que fazem uso dessas substâncias podem apresentar agitação, tontura, tremor, irritabilidade, confusão, agressividade, disfunção erétil, ansiedade, alucinações paranóides, pânico e ideação suicida ou homicida. A gravidade do perfil de efeitos adversos está relacionada com a eficácia do agente específico como estimulante do SNC. A **metanfetamina** (ou "*crank*", "cristal", "bolinha", "*speed*", "co-piloto" ou "pílula da morte") é uma importante droga de abuso.

INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE CATECOLAMINAS

Os inibidores da recaptação de catecolaminas podem exercer um efeito simpaticomimético agudo e poderoso ao prolongar o tempo de permanência do neurotransmissor liberado na fenda sináptica. A **cocaína** é um potente inibidor do NET; ao contrário de outros inibidores da captação (como a imipramina e a fluoxetina), a cocaína elimina essencialmente o transporte de catecolaminas (ver Fig. 9.2). A cocaína é uma substância controlada com alto potencial de dependência. É utilizada ocasionalmente como anestésico local (ver Cap. 10), porém o seu papel mais importante é como droga de abuso (ver Cap. 17).

Os **antidepressivos tricíclicos** (**ATC**), como a **imipramina** e a **amitriptilina**, inibem a recaptação de norepinefrina mediada pelo NET nas terminações pré-sinápticas, permitindo, assim, o acúmulo de norepinefrina na fenda sináptica. Entretanto, os ATC são promíscuos, inibindo a recaptação tanto da serotonina quanto da norepinefrina nas terminações pré-sinápticas, além de bloquear os receptores serotoninérgicos, α-adrenérgicos, histaminérgicos e muscarínicos em doses terapêuticas. Por conseguinte, não é surpreendente que os ATC exibam um perfil proeminente de efeitos adversos. Uma característica essencial da terapia com ATC para a depressão consiste na existência de um período de latência de várias semanas antes da observação de uma melhora dos sintomas, embora esses fármacos comecem a inibir imediatamente a recaptação de norepinefrina e de serotonina. O mecanismo molecular responsável pelo início tardio dos efeitos benéficos continua sendo objeto de investigação. Paradoxalmente, os antidepressivos tricíclicos podem causar hipotensão postural (através de bloqueio α-adrenérgico) e taquicardia sinusal (através de potencialização da ação da norepinefrina sobre os nervos simpáticos cardíacos). Os ATC, quando utilizados em altas doses ou em *overdose*, podem exercer um efeito semelhante à quinidina sobre os canais iônicos cardíacos e, portanto, induzir arritmias (ver Cap. 18). Devido a seu papel importante no tratamento da depressão, os ATC e outros inibidores da recaptação, incluindo a **duloxetina**, um inibidor serotoninérgico e da recaptação de norepinefrina misto, são discutidos de modo mais pormenorizado no Cap. 13.

INIBIDORES DO METABOLISMO DAS CATECOLAMINAS

Os **inibidores da monoamina oxidase** (**IMAO**) impedem a desaminação secundária após recaptação das catecolaminas nas terminações pré-sinápticas. Por conseguinte, ocorre acúmulo de maiores quantidades de catecolaminas nas vesículas pré-sinápticas para liberação durante cada potencial de ação. Os IMAO são oxidados, em sua maioria, pela IMAO a intermediários reativos que, em seguida, atuam como inibidores irreversíveis da IMAO. Os agentes não-seletivos dessa classe (isto é, agentes que inibem tanto a MAO-A quanto a MAO-B) incluem a **fenelzina**, a **iproniazida** (o fármaco utilizado no caso da introdução) e a **tranilcipromina**. Os inibidores seletivos incluem a **clorgilina**, que é seletiva para a MAO-A, e a **selegilina**, que é seletiva para a MAO-B. A **brofaromina**, a **befloxatona**, e a **moclobemida** são inibidores reversíveis mais recentes da MAO-A.

A exemplo dos antidepressivos tricíclicos, os IMAO são utilizados no tratamento da depressão. A selegilina também foi aprovada para o tratamento da doença de Parkinson; seu mecanismo de ação pode incluir tanto a potencialização da dopamina nos neurônios nigroestriatais remanescentes quanto a diminuição da formação de intermediários neurotóxicos. Conforme assinalado anteriormente, os pacientes em uso de IMAO devem evitar o consumo de certos alimentos fermentados contendo grandes quantidades de tiramina e outras monoaminas, visto que os IMAO bloqueiam a desaminação oxidativa dessas monoaminas no trato gastrintestinal e no fígado, permitindo a sua entrada na circulação e desencadeando uma crise hipertensiva. O uso concomitante de IMAO e de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) também está contra-indicado, visto que pode precipitar a **síndrome da serotonina**, caracterizada por inquietação, tremores, convulsões e, possivelmente, coma e morte. Os inibidores reversíveis da MAO-A podem ter menos tendência a provocar efeitos adversos e interações. Os IMAO e os ISRS também são discutidos nos Caps. 12 e 13.

AGONISTAS DOS RECEPTORES

Devido ao importante papel desempenhado pelos receptores adrenérgicos na mediação do tônus vascular, do tônus do músculo liso e da contratilidade cardíaca, os agonistas e antagonis-

tas seletivos desses receptores constituem a base da terapia para a hipertensão, a asma e o infarto do miocárdio. Na discussão que se segue, os agentes são organizados de acordo com a sua especificidade pelos subtipos de receptores (ver Quadro 9.1 para uma visão geral dos subtipos de receptores importantes).

Agonistas α-Adrenérgicos

Os agonistas adrenérgicos α_1-seletivos aumentam a resistência vascular periférica e, portanto, mantêm ou elevam a pressão arterial. Esses fármacos também podem causar bradicardia sinusal através da ativação de respostas vagais reflexas. Os agonistas α_1 de administração sistêmica, como a **metoxamina**, têm aplicação clínica limitada; entretanto, são algumas vezes utilizados no tratamento do choque. Diversos agonistas α_1 de administração tópica, como a **fenilefrina**, a **oximetazolina** e a **tetraidrazolina**, são utilizados nos medicamentos de venda livre Afrin® e Visine® (e outros) para produzir contração do músculo liso vascular no alívio sintomático da congestão nasal e hiperemia oftálmica. Infelizmente, o uso desses medicamentos é freqüentemente acompanhado de hipersensibilidade de rebote e retorno dos sintomas. A fenilefrina também é administrada por via intravenosa no tratamento do choque.

A **clonidina** é o agonista α_2 mais bem caracterizado. Esse fármaco é comumente prescrito para tratamento da hipertensão. A clonidina também é utilizada como agente simpaticolítico no tratamento dos sintomas associados à abstinência de drogas. Os efeitos colaterais consistem em bradicardia causada pela redução da atividade simpática e aumento da atividade vagal, bem como boca seca e sedação. Outros agonistas α_2 de ação central incluem os agentes raramente utilizados **guanabenzo** e **guanfacina**. Esses fármacos apresentam um perfil de efeitos adversos semelhante ao da clonidina.

A **α-metildopa** é um precursor (pró-fármaco) do agonista α_2, α-metilnorepinefrina. As enzimas endógenas catalisam o metabolismo da metildopa a metilnorepinefrina, e a α-metilnorepinefrina é então liberada pela terminação nervosa adrenérgica, onde pode atuar no nível pré-sináptico como agonista α_2. Essa ação resulta em diminuição da descarga simpática do SNC e conseqüente redução da pressão arterial em pacientes hipertensos. Como o uso da α-metildopa pode estar associado à ocorrência rara de hepatotoxicidade e anemia hemolítica autoimune, esse fármaco não constitui um agente de primeira linha no tratamento da hipertensão. Entretanto, como demonstrou ser mais segura do que outros agentes anti-hipertensivos em mulheres grávidas, a α-metildopa constitui freqüentemente o fármaco de escolha no tratamento da hipertensão durante a gravidez.

Agonistas β-Adrenérgicos

A estimulação dos receptores β_1-adrenérgicos provoca aumento da freqüência cardíaca e da força de contração, resultando em aumento do débito cardíaco, enquanto a estimulação dos receptores β_2-adrenérgicos causa relaxamento do músculo liso vascular, brônquico e gastrintestinal. O **isoproterenol** é um agonista β não-seletivo, que pode ser utilizado para aliviar a broncoconstrição. Esse fármaco diminui a resistência vascular periférica e a pressão arterial diastólica (efeito β_2), enquanto a pressão arterial sistêmica permanece inalterada ou ligeiramente elevada (efeito β_1). Como o isoproterenol é um agente inotrópico positivo (que aumenta a contratilidade cardíaca) e cronotrópico (que aumenta a freqüência cardíaca), ocorre aumento do débito cardíaco. O isoproterenol provoca menos hiperglicemia do que a epinefrina, visto que ele estimula a ativação β-adrenérgica da secreção de insulina. Como o isoproterenol é um ativador não-seletivo dos receptores β_1- e β_2-adrenérgicos, e o seu uso para alívio da broncoconstrição na asma é freqüentemente acompanhado de efeitos colaterais cardíacos indesejáveis, o uso desse fármaco foi suplantado, em grande parte, por agonistas β_2-seletivos mais novos (ver adiante).

A **dobutamina** tem sido classicamente descrita como agonista β_1-seletivo. Entretanto, sabe-se, hoje em dia, que o efeito global da dobutamina depende dos efeitos diferenciais dos dois estereoisômeros contidos na mistura racêmica (ver Cap. 1 para uma discussão dos estereoisômeros). O isômero (–) atua como agonista α_1 e como agonista β_1 fraco, enquanto o isômero (+) atua como antagonista α_1 e agonista β_1 potente. As propriedades agonista α_1 e antagonista anulam-se efetivamente uma à outra quando se administra a mistura racêmica, e o resultado clínico observado é aquele produzido por um agonista β_1-seletivo. A dobutamina possui efeitos inotrópicos mais proeminentes do que cronotrópicos, resultando em aumento da contratilidade e do débito cardíaco. A dobutamina é utilizada clinicamente no tratamento agudo da insuficiência cardíaca.

Os agonistas β_2-seletivos mostram-se valiosos no tratamento da asma, visto que a estimulação dos receptores β_1-adrenérgicos no coração por agonistas β não-seletivos provoca efeitos colaterais cardíacos desconfortáveis (e, em certas ocasiões, perigosos). Os dispositivos de liberação de fármacos facilitaram ainda mais a estimulação seletiva dos receptores β_2-adrenérgicos no tecido-alvo. Por exemplo, o uso de inaladores com aerossóis permite a liberação da dose nas vias aéreas distais, onde o fármaco é mais necessário. A liberação do fármaco nos pulmões também diminui a quantidade liberada sistemicamente, limitando, assim, a ativação dos receptores β_1 cardíacos e receptores β_2 do músculo esquelético. Os efeitos mais importantes desses agentes consistem em relaxamento do músculo liso brônquico e diminuição da resistência das vias aéreas. Entretanto, os agonistas β_2-seletivos não são totalmente específicos para os receptores β_2, e os efeitos adversos podem consistir em tremor do músculo esquelético (através de estimulação β_2) e taquicardia (através de estimulação β_1).

O **metaproterenol** é o protótipo dos agonistas β_2-seletivos. Esse fármaco é utilizado no tratamento da doença obstrutiva das vias aéreas e broncoespasmo agudo. A **terbutalina** e o **salbutamol** são dois outros agentes dessa classe que possuem eficácia e duração de ação semelhantes. O **salmeterol** é um agonista β_2 de ação longa, cujos efeitos duram cerca de 12 horas. A utilidade clínica dos agonistas β_2-seletivos é discutida de modo mais pormenorizado no Cap. 46.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES

Devido ao amplo espectro de estados mórbidos que respondem à modulação da atividade dos receptores adrenérgicos, os antagonistas dos receptores α- e β-adrenérgicos estão entre os medicamentos mais amplamente utilizados na prática clínica.

Antagonistas α-Adrenérgicos

Os antagonistas α-adrenérgicos bloqueiam a ligação das catecolaminas endógenas aos receptores α_1- e α_2-adrenérgicos. Esses agentes causam vasodilatação, redução da pressão arterial e diminuição da resistência periférica. O reflexo barorreceptor procura habitualmente compensar a queda da pressão arterial, resultando em aumentos reflexos da freqüência cardíaca e do débito cardíaco. A **fenoxibenzamina** bloqueia irreversivelmente tanto os receptores α_1 quanto α_2. O bloqueio dos

receptores α_1 resulta em diminuição progressiva da resistência periférica. Esse efeito leva, por sua vez, a um aumento do débito cardíaco através de estimulação nervosa simpática reflexa. O bloqueio dos auto-receptores α_2 permite a liberação de maior quantidade de norepinefrina pelos neurônios noradrenérgicos, e verifica-se o desenvolvimento de taquicardia em conseqüência do aumento da estimulação dos receptores β_1. Além disso, a fenoxibenzamina inibe a captação de catecolaminas tanto nas terminações nervosas adrenérgicas quanto nos tecidos extraneuronais. Em virtude de seus numerosos efeitos diretos e indiretos sobre o sistema nervoso simpático, a fenoxibenzamina é geralmente utilizada apenas na conduta pré-operatória do feocromocitoma. A fentolamina é um antagonista dos receptores α-adrenérgicos não-seletivo e reversível. Esse fármaco também pode ser utilizado na conduta pré-operatória do feocromocitoma. A **fentolamina** foi o fármaco ideal para uso no caso descrito na introdução, visto que bloqueou a vasoconstrição mediada pelos receptores α-adrenérgicos responsável pela hipertensão da Sra. S.

O **prazosin** possui uma afinidade 1.000 vezes maior pelos receptores α_1 do que pelos receptores α_2. O bloqueio seletivo dos receptores α_1 exercido pelo prazosin nas arteríolas e nas veias resulta em diminuição da resistência vascular periférica e dilatação dos vasos venosos (de capacitância). Este último efeito diminui o retorno venoso ao coração. Devido a essa redução da pré-carga cardíaca, o prazosin tem pouca tendência a aumentar o débito cardíaco e a freqüência cardíaca. Por conseguinte, não ocorre tipicamente taquicardia reflexa. Em certas ocasiões, o prazosin é utilizado como agente anti-hipertensivo. Como os pacientes podem sofrer acentuada hipotensão postural e síncope com a primeira dose, esta dose é geralmente prescrita em pequenas quantidades ao deitar (para assegurar que o paciente permaneça em decúbito). Outros agentes dessa classe incluem o **terazosin** e o **doxazosin**; esses fármacos apresentam meia-vida mais longa do que o prazosin, permitindo o uso de doses menos freqüentes.

Como os receptores α_1-adrenérgicos medeiam a contração do músculo liso tanto genitourinário quanto vascular, os antagonistas α_1 possuem notável aplicação clínica no tratamento sintomático da hiperplasia prostática benigna (HPB). Os antagonistas dos receptores α_1-adrenérgicos podem ser mais eficazes do que a finasterida (um inibidor da 5α-redutase; ver Cap. 28) no tratamento clínico da HPB. Recentemente, foi descoberto que existem três subtipos de receptores α_1, denominados α_{1A}, α_{1B} e α_{1C}. As evidências indicam uma expressão preferencial do receptor α_{1A} no músculo liso genitourinário. O **tansulosin** é um antagonista específico dos receptores α_{1A}; esse fármaco exerce pouco efeito sobre os subtipos α_{1B} ou α_{1C}. A especificidade aumentada do tansulosin para os receptores α_{1A} pode diminuir a incidência de hipotensão ortostática em relação àquela associada ao prazosin e a outros antagonistas seletivos dos receptores α_1-adrenérgicos sem subtipos.

O bloqueio seletivo dos auto-receptores α_2 por fármacos como a **ioimbina** resulta em liberação aumentada de norepinefrina, com estimulação subseqüente dos receptores β_1 cardíacos e receptores α_2 da vasculatura periférica. Os antagonistas α_2-seletivos também provocam um aumento na liberação de insulina através de bloqueio dos receptores α_2 nas ilhotas do pâncreas, suprimindo a secreção de insulina. A ioimbina foi utilizada no passado para o tratamento da disfunção erétil; todavia, o seu uso foi amplamente substituído pelos inibidores da fosfodiesterase tipo 5.

Antagonistas β-Adrenérgicos

Os antagonistas β-adrenérgicos bloqueiam as ações cronotrópicas e inotrópicas positivas das catecolaminas endógenas nos receptores β_1, resultando em diminuição da freqüência cardíaca e da contratilidade do miocárdio. Esses fármacos reduzem a pressão arterial nos pacientes hipertensos, porém carecem de efeito nos indivíduos normotensos. O uso a longo prazo de bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos provoca uma queda da resistência vascular periférica, embora o mecanismo desse efeito permaneça incerto. Tanto a diminuição da resistência vascular periférica quanto a redução do débito cardíaco contribuem para o efeito anti-hipertensivo desses fármacos. Os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos não-seletivos também bloqueiam os receptores β_2 no músculo liso brônquico, podendo causar broncoconstrição potencialmente fatal em pacientes com asma ou com doença pulmonar obstrutiva crônica. Além disso, o bloqueio não-seletivo dos receptores β pode mascarar os sintomas de hipoglicemia em pacientes diabéticos. Por essas razões, foram desenvolvidos inibidores seletivos dos receptores β_1-adrenérgicos.

Os antagonistas farmacológicos dos receptores β-adrenérgicos podem ser divididos em antagonistas β não-seletivos, antagonistas β e α_1 não-seletivos, agonistas parciais e antagonistas β_1-seletivos (Quadro 9.2). Os bloqueadores seletivos dos receptores β_2-adrenérgicos não têm nenhuma utilidade clínica.

O **propranolol**, o **nadolol** e o **timolol** interagem igualmente com os receptores β_1 e β_2 e não bloqueiam os receptores α. Esses agentes são utilizados no tratamento da hipertensão e da angina. O propranolol é extremamente lipofílico; na presença de níveis plasmáticos terapêuticos, a concentração alcançada no SNC é alta o suficiente para resultar em sedação e diminuição da libido. Utiliza-se uma formulação ocular de timolol no tratamento do glaucoma.

O **labetalol** e o **carvedilol** bloqueiam os receptores α_1, β_1 e β_2 (o labetalol também atua como agonista parcial fraco nos receptores β_2, porém possui um efeito 5 a 10 vezes maior como

QUADRO 9.2 Seletividade dos Antagonistas dos Receptores Beta-Adrenérgicos

FÁRMACO	NOTAS
Antagonitas β-Adrenérgicos Não-Seletivos	
Propranolol	Meia-vida curta
Nadolol	Meia-vida longa
Timolol	Lipofílico, alta penetração no SNC
Antagonistas β e α_1 Não-Seletivos	
Labetalol	Também agonista parcial nos receptores β_2
Carvedilol	Meia-vida intermediária
Agonistas Parciais β-Adrenérgicos	
Pindolol	β não-seletivo
Acebutolol	β_1-seletivo
Antagonistas Adrenérgicos β_1-Seletivos	
Esmolol	Meia-vida curta (4 minutos)
Metoprolol	Meia-vida intermediária
Atenolol	Meia-vida intermediária
Celiprolol	Também agonista nos receptores β_2

SNC, sistema nervoso central.

β-bloqueador). O bloqueio dos receptores α_1 resulta em vasodilatação, enquanto o bloqueio β_1 impede um aumento simpático reflexo da freqüência cardíaca; ambos os efeitos contribuem para uma redução da pressão arterial. Como o labetalol pode causar lesão hepática, devem-se efetuar provas de função hepática regularmente em pacientes em uso desse fármaco. Tanto o labetalol quanto o carvedilol são prescritos para o tratamento da hipertensão; ainda não foram demonstradas as vantagens e desvantagens a longo prazo desses fármacos em relação àquelas de outros bloqueadores β.

O **pindolol** é um agonista parcial nos receptores β_1 e β_2. O fármaco bloqueia a ação da norepinefrina endógena nos receptores β_1 e mostra-se útil no tratamento da hipertensão. Como agonista parcial, o pindolol também provoca estimulação parcial dos receptores β_1, resultando em menor redução global da freqüência cardíaca em repouso e da pressão arterial em comparação com aquela produzida por antagonistas β puros. Por conseguinte, o pindolol pode ser preferível para pacientes hipertensos que apresentam bradicardia ou diminuição da reserva cardíaca. O **acebutolol** é um agonista parcial nos receptores β_1-adrenérgicos; todavia, não exerce nenhum efeito nos receptores β_2. Esse agente também é utilizado no tratamento da hipertensão.

O **esmolol**, o **metoprolol** e o **atenolol** são antagonistas adrenérgicos β_1-seletivos. A meia-vida de eliminação constitui a principal característica que diferencia esses agentes. O esmolol possui uma meia-vida extremamente curta (3–4 min), enquanto o metoprolol e o atenolol têm meias-vidas intermediárias (4–9 horas). Em virtude de sua meia-vida curta, o esmolol é utilizado para bloqueio β de emergência, como no caso da tempestade tireoidiana (ver Cap. 26). Os estudos clínicos realizados sugeriram que os bloqueadores β, em particular o metoprolol, prolongam a expectativa de vida de pacientes com insuficiência cardíaca moderada a leve, bem como de pacientes que sobreviveram ao primeiro infarto do miocárdio (ver Cap. 24). O **celiprolol** é um antagonista β_1-seletivo e agonista β_2-seletivo.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

A farmacologia adrenérgica envolve fármacos que atuam em cada etapa da neurotransmissão adrenérgica, desde a síntese de catecolaminas até a estimulação dos receptores α e β. Os fármacos discutidos neste capítulo constituem a base da terapia de transtornos psiquiátricos, da hipertensão, da angina, do choque, da asma, do feocromocitoma e de outras afecções. Com base no conhecimento de seus mecanismos moleculares e celulares de ação e de como essas ações afetam os processos da neurotransmissão adrenérgica, é possível antecipar as ações farmacológicas benéficas desses fármacos, bem como seus efeitos adversos importantes. Por exemplo, experimentos de clonagem gênica identificaram três subtipos de receptores α_1 e três subtipos de receptores α_2. A relevância clínica desses subtipos ainda não foi totalmente estabelecida, porém o desenvolvimento de agonistas e antagonistas mais seletivos poderá levar a terapias mais efetivas (e menos tóxicas) para a hipertensão e a hipertrofia prostática. Embora se disponha atualmente de uma ampla variedade de bloqueadores β para uso clínico, a conseqüência funcional do uso de determinado bloqueador β numa situação clínica específica freqüentemente não está ainda delineada. As pesquisas futuras irão determinar, por exemplo, se o uso de um agonista parcial será mais eficaz em certas populações de pacientes, assim como os parâmetros específicos para uso de antagonistas dos receptores β-adrenérgicos em pacientes com insuficiência cardíaca.

■ *Leituras Sugeridas*

Kirstein SL, Insel PA. Autonomic nervous system pharmacogenomics: a progress report. *Pharmacol Rev* 2004;56:31–52. (*Revisão dos conceitos atuais de farmacogenômica e sua aplicação na farmacologia dos adrenoreceptores*.)

Lefkowitz RJ, Shenoy SK. Transduction of receptor signals by beta-arrestins. *Science* 2005;308:512–517. (*Revisão dos avanços recentes na sinalização adrenérgica*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 9 Farmacologia Adrenérgica

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos Graves e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DA SÍNTESE DE CATECOLAMINAS ***Mecanismo — Inibem a tirosina hidroxilase, a enzima que limita a velocidade na via de biossíntese das catecolaminas***				
α-Metiltirosina	Hipertensão associada a feocromocitoma	Hipotensão ortostática, sedação	Hipersensibilidade à metiltirosina	Raramente utilizada
INIBIDORES DO ARMAZENAMENTO DAS CATECOLAMINAS ***Mecanismo — Inibem o armazenamento das catecolaminas nas vesículas, resultando em aumento a curto prazo na liberação de catecolaminas das terminações sinápticas, porém com depleção a longo prazo do reservatório disponível de catecolaminas***				
Reserpina	Hipertensão	*Arritmias cardíacas, hemorragia gastrintestinal, trombocitopenia, pesadelos, transtorno de ansiedade, impotência, depressão psicótica* Tontura, congestão nasal	Doença gastrintestinal ativa Depressão, terapia por eletrochoque Insuficiência renal	Provoca lesão irreversível do VMAT, resultando em perda da capacidade das vesículas de concentrar e armazenar a norepinefrina e a dopamina Utilizada experimentalmente para avaliar se o efeito de um fármaco requer a sua concentração nas terminações pré-sinápticas Raramente utilizado como agente terapêutico, devido à sua ação irreversível e associação com depressão psicótica
Guanetidina **Guanadrel**	Hipertensão	*Doença renal, apnéia* Hipotensão ortostática, retenção hídrica, tontura, visão embaçada, impotência	Terapia com IMAO Insuficiência cardíaca Feocromocitoma	A guanetidina concentra-se nas vesículas transmissoras e desloca a norepinefrina, resultando em sua depleção gradual; o guanadrel possui um mecanismo de ação semelhante à guanetidina A inibição dos nervos simpáticos cardíacos provoca redução do débito cardíaco; a inibição da resposta simpática leva à ocorrência de hipotensão sintomática após exercício físico
Anfetamina **Metilfenidato**	Transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) Narcolepsia (somente a anfetamina)	*Hipertensão, taquiarritmias, síndrome de Gilles de la Tourette, convulsões, transtorno psicótico com uso prolongado* Inquietação, humor disfórico, fadiga de rebote, risco de dependência, perda do apetite, irritabilidade, disfunção erétil	Doença cardiovascular avançada Glaucoma Hipertireoidismo Terapia com IMAO Hipertensão grave	A anfetamina e o metilfenidato deslocam as catecolaminas endógenas das vesículas de armazenamento, inibem fracamente a MAO e bloqueiam a recaptação de catecolaminas mediada pelo NET e DAT; podem ocorrer dependência e tolerância
Pseudo-efedrina	Rinite alérgica Congestão nasal	*Fibrilação atrial, batimentos prematuros ventriculares, isquemia do miocárdio* Hipertensão, taquiarritmia, congestão de rebote, insônia	Doença cardiovascular avançada Terapia com IMAO Hipertensão grave	Utilizada como descongestionante de venda livre; freqüentemente encontrada em remédios para resfriados e supressores do apetite A efedrina e a fenilpropanolamina foram restritas nos Estados Unidos
INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE CATECOLAMINAS ***Mecanismo — Inibem a recaptação de catecolaminas mediada pelo transportador de norepinefrina (NET), potencializando a ação das catecolaminas***				
Cocaína **Imipramina** **Amitriptilina**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 10 Ver Resumo Farmacológico: Cap. 13			

INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE (MAO) ***Mecanismo — Inibem a MAO, aumentando os níveis de catecolaminas através do bloqueio da degradação das catecolaminas***				
Fenelzina **Iproniazida** **Tranilcipromina** **Clorgilina** **Brofaromina** **Befloxatona** **Moclobemida** **Selegilina**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 13			
AGONISTAS α_1-ADRENÉRGICOS ***Mecanismo — Ativam seletivamente os receptores α_1-adrenérgicos para aumentar a resistência vascular periférica***				
Metoxamina	Hipotensão, choque	*Bradicardia (reflexa vagal), batimento ectópico ventricular* Hipertensão, vasoconstrição, náusea, cefaléia, ansiedade	Hipertensão grave	Uso clínico muito limitado no tratamento do choque
Fenilefrina **Oximetazolina** **Tetraidrazolina**	Hiperemia oftálmica Congestão nasal Hipotensão (somente a fenilefrina)	*Arritmias cardíacas, hipertensão* Cefaléia, insônia, nervosismo, congestão nasal de rebote	Glaucoma de ângulo estreito Hipertensão grave ou taquicardia (contra-indicação para a forma IV da fenilefrina)	Utilizadas nos medicamentos de venda livre Afrin® e Visine® (e outros) para alívio da congestão nasal e hiperemia oftálmica; o uso desses fármacos é freqüentemente acompanhado de rebote dos sintomas A fenilefrina também é utilizada por via intravenosa no tratamento do choque
AGONISTAS α_2-ADRENÉRGICOS ***Mecanismo — Ativam seletivamente os auto-receptores α_2-adrenérgicos centrais e, portanto, inibem a descarga simpática do SNC***				
Clonidina **Guanabenzo** **Guanfacina** **Metildopa**	Hipertensão Abstinência de opióides (somente a clonidina) Dor do câncer (somente a clonidina)	*Bradicardia, insuficiência cardíaca, hepatotoxicidade (metildopa), anemia hemolítica auto-imune (metildopa)* Hipotensão, constipação, xerostomia, sedação, tontura	Terapia com inibidores da MAO e doença hepática ativa (contra-indicações para o uso da metildopa)	A clonidina é utilizada no tratamento da hipertensão e dos sintomas associados à abstinência de opióides A metildopa constitui o fármaco de escolha para o tratamento da hipertensão durante a gravidez
AGONISTAS β-ADRENÉRGICOS ***Mecanismo — Ativam os receptores β-adrenérgicos***				
Isoproterenol **Dobutamina** **Metaproterenol** **Terbutalina** **Salbutamol** **Salmeterol**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 19 Ver Resumo Farmacológico: Cap. 46			
ANTAGONISTAS α-ADRENÉRGICOS ***Mecanismo — Bloqueiam a ligação das catecolaminas endógenas aos receptores α_1- e α_2-adrenérgicos, causando vasodilatação, redução da pressão arterial e redução da resistência periférica***				
Fenoxibenzamina **Fentolamina**	Hipertensão e sudorese associadas ao feocromocitoma	*Convulsões* Hipotensão postural, taquicardia, palpitações, xerostomia, sedação, miose, ausência de ejaculação	Hipotensão grave Coronariopatia (fentolamina)	A fenoxibenzamina bloqueia irreversivelmente os receptores α_1 e α_2 A fentolamina é um antagonista reversível e não-seletivo dos receptores α-adrenérgicos Utilizadas na conduta pré-operatória do feocromocitoma

(*Continua*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 9 Farmacologia Adrenérgica** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
Prazosin **Terazosin** **Doxazosin**	Hipertensão Hiperplasia prostática benigna	*Pancreatite, hepatotoxicidade, lúpus eritematoso sistêmico* Hipotensão postural pronunciada com a primeira dose, palpitações, dispepsia, tonteira, sedação, aumento da freqüência urinária, congestão nasal	Hipersensibilidade ao prazosin, ao terazosin ou ao doxazosin	O prazosin, o terazosin e o doxazosin são antagonistas não-seletivos dos subtipos de receptores α_1 nas arteríolas e veias Em geral, não ocorre taquicardia reflexa Em virtude do potencial de hipotensão postural grave, a primeira dose é geralmente prescrita em pequena quantidade ao deitar (assegurando, assim, que o paciente permaneça em decúbito) O terazosin e o doxazosin possuem meia-vida mais longa do que o prazosin Os antidepressivos tricíclicos podem aumentar o risco de hipotensão postural
Tansulosin	Hipertensão (prostática benigna)	Iguais aos do prazosin, exceto que provoca menos hipotensão postural	Hipersensibilidade ao tansulosin	O tansulosin é um antagonista dos receptores α_1A subtipo-seletivo, que possui maior especificidade para o músculo liso do trato genitourinário; por conseguinte, o tansulosin está associado a uma menor incidência de hipotensão ortostática
Ioimbina	Impotência orgânica e psicogênica	Broncoespasmo, nervosismo, tremor, ansiedade, agitação, elevação da pressão arterial, antidiurese	Inflamação crônica dos órgãos sexuais ou da próstata Uso concomitante com fármacos que alteram o humor Úlceras gástricas e duodenais Gravidez Pacientes psiquiátricos Doença renal e hepática	A ioimbina é um antagonista α_2-seletivo que provoca aumento da liberação de norepinefrina, estimulando os receptores β_1 cardíacos e receptores α_1 vasculares periféricos Leva também a um aumento da liberação de insulina, devido ao bloqueio dos receptores α_2 nas ilhotas do pâncreas
ANTAGONISTAS β-ADRENÉRGICOS ***Mecanismo — Bloqueiam os receptores β-adrenérgicos; essa classe de fármacos pode ser dividida em antagonistas β não-seletivos, antagonistas β e α_1 não-seletivos, agonistas parciais e antagonistas β_1-seletivos***				
Propranolol **Nadolol** **Timolol**	Hipertensão Angina Insuficiência cardíaca Feocromocitoma Glaucoma (formulação ocular de timolol)	*Broncoespasmo, bloqueio atrioventricular, bradiarritmias* Sedação, diminuição da libido; mascaram os sintomas de hipoglicemia, depressão, dispnéia, sibilos	Asma brônquica e doença pulmonar obstrutiva crônica Choque cardiogênico Insuficiência cardíaca não-compensada Bloqueio AV de segundo e terceiro graus Bradicardia sinusal grave	O propranolol, o nadolol e o timolol bloqueiam igualmente os receptores β_1 e β_2 O propranolol é extremamente lipofílico; sua concentração no SNC é suficientemente alta para resultar em sedação e diminuição da libido Utiliza-se uma formulação ocular de timolol no tratamento do glaucoma
Labetalol **Carvedilol**	Hipertensão Angina	Iguais aos do propranolol Além disso, o labetalol pode causar hepatotoxicidade	Iguais às do propranolol	O labetalol e o carvedilol bloqueiam os receptores α_1, β_1 e β_2 O labetalol pode causar lesão hepática; é preciso monitorar as provas de função hepática
Pindolol **Acebutolol**	Hipertensão Angina	Iguais aos do propranolol	Iguais às do propranolol	O pindolol é um agonista parcial dos receptores β_1 e β_2; é preferido para pacientes hipertensos que apresentam bradicardia ou diminuição da reserva cardíaca O acebutolol é um agonista parcial nos receptores adrenérgicos β_1, porém carece de efeito nos receptores β_2
Esmolol **Metoprolol** **Atenolol** **Celiprolol**	Hipertensão Angina Insuficiência cardíaca Tempestade tireoidiana (esmolol)	Iguais aos do propranolol, com exceção de broncoespasmo de menor intensidade	Iguais às do propranolol	O esmolol, o metoprolol e o atenolol são antagonistas adrenérgicos β_1-seletivos O esmolol possui meia-vida extremamente curta (3–4 min) e, por conseguinte, é utilizado para bloqueio β de emergência, como no caso da tempestade tireoidiana; o celiprolol é um antagonista β_1-seletivo e agonista β_2-seletivo

10

Farmacologia dos Anestésicos Locais

Joshua M. Schulman e Gary R. Strichartz

Introdução
Caso
Fisiologia da Nocicepção
Transmissão da Sensação da Dor
Primeira Dor e Segunda Dor
Percepção da Dor
Analgesia e Anestesia
Classes e Agentes Farmacológicos
Química dos Anestésicos Locais
Grupo Aromático
Grupo Amina
Mecanismo de Ação dos Anestésicos Locais
Considerações Anatômicas
Canal de Sódio Regulado por Voltagem
Outros Receptores para Anestésicos Locais
Farmacocinética dos Anestésicos Locais
Absorção Sistêmica
Distribuição
Metabolismo e Excreção
Administração de Anestésicos Locais
Anestesia Tópica
Anestesia Infiltrativa
Bloqueio de Nervos Periféricos
Bloqueio Nervoso Central
Anestesia Regional Intravenosa
Principais Toxicidades
Agentes Individuais
Anestésicos Locais com Ligação Éster
Anestésicos Locais com Ligação Amida
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

A palavra *anestesia* provém diretamente do grego: *an*, que significa sem, e *aisthesis*, que significa sensação. Os **anestésicos locais** (**AL**) compreendem uma série de substâncias químicas localmente aplicadas, com estruturas moleculares semelhantes, capazes de inibir a percepção das sensações (sobretudo a dor) e também de prevenir o movimento. Os anestésicos locais são utilizados em uma variedade de situações, desde a sua aplicação tópica para queimaduras e pequenos cortes, até injeções durante tratamento dentário e bloqueio epidural e intratecal ("espinal") durante procedimentos obstétricos e cirurgia de grande porte.

A **cocaína**, o primeiro anestésico local, provém das folhas do arbusto coca (*Erythroxylon coca*). A cocaína foi isolada pela primeira vez em 1860 por Albert Niemann, que observou seus poderes de produzir entorpecimento. Em 1886, Carl Koller introduziu a cocaína na prática clínica como anestésico oftalmológico tópico. Entretanto, suas propriedades aditivas e toxicidade levaram à pesquisa de substitutos. A **procaína**, o primeiro desses substitutos, foi sintetizada em 1905. Conhecida como Novocain®, ainda continua sendo utilizada hoje em dia, embora com menos freqüência do que alguns AL mais recentemente desenvolvidos.

Os anestésicos locais exercem seu efeito através do bloqueio dos canais de sódio regulados por voltagem, inibindo, assim, a propagação dos potenciais de ação ao longo dos neurônios (ver Cap. 6). Através da inibição da propagação do potencial de ação, os AL impedem a transmissão da informação para o sistema nervoso central (SNC) e a partir dele. Os AL não são seletivos para as fibras de dor; bloqueiam também outras fibras sensoriais, motoras e autônomas, bem como potenciais de ação no músculo esquelético e no músculo cardíaco. Esse bloqueio não-seletivo pode servir para outras funções úteis (ver Cap. 18) ou pode constituir uma fonte de toxicidade.

■ Caso

EM, de 24 anos de idade, é um estudante de pós-graduação em química orgânica. Uma tarde, enquanto está trabalhando no laboratório, ele derrama um béquer de ácido fluorídrico (HF) na capela. Apesar do reflexo de retirar imediatamente a mão, algum líquido atinge as pontas dos dedos de sua mão esquerda. Alguns minutos depois, EM começa a sentir dor em ardência, que aumenta de intensidade e que é seguida de dor em queimação e latejante. Conhecendo a natureza corrosiva do ácido, EM começa a lavar as mãos com água e com uma solução de sulfato de magnésio (o magnésio atua como quelante para os íons fluoreto tóxicos). Liga também para o 911 e é levado ao pronto-socorro.

A médica residente verifica que o ácido penetrou nos leitos ungueais dos dedos afetados e que EM está sentindo uma intensa dor. Ela o elogia pela sua conduta apropriada e no momento oportuno e decide tratá-lo com gliconato de cálcio (outro agente quelante do fluoreto) para neutralizar o HF remanescente, juntamente com um bloqueio nervoso digital para reduzir a dor. Injeta lidocaína sem

epinefrina, nos dedos, seguida de gliconato de cálcio. A princípio, EM percebe um alívio da ardência, embora a dor leve mais tempo para diminuir. Uma vez efetuados os curativos das feridas, EM já não sente nenhuma sensação nos dedos. No decorrer das próximas 2 semanas, as feridas cicatrizam espontaneamente, e a dor, que agora está bem controlada com ibuprofeno, desaparece. EM consegue voltar a dedicar-se a seu trabalho no laboratório, porém esse contratempo com grave lesão o afeta de uma maneira imprevista: começa a planejar fazer medicina.

QUESTÕES

- **1.** Qual o mecanismo de ação da lidocaína? A que classe de fármacos pertence a lidocaína?
- **2.** Por que EM apresentou inicialmente uma dor em ardência antes da dor de localização imprecisa, e por que a dor em ardência cede mais rapidamente do que a dor indistinta após a administração de lidocaína?
- **3.** Por que a epinefrina é algumas vezes administrada com lidocaína, e por que ela não o foi neste caso?

FISIOLOGIA DA NOCICEPÇÃO

A **nocicepção** refere-se à ativação de fibras nervosas sensoriais primárias (nociceptores) por estímulos nocivos, isto é, estímulos que potencialmente provocam lesão tecidual. Esses estímulos incluem temperaturas elevadas, perturbações mecânicas intensas e substâncias químicas adstringentes. Os nociceptores possuem terminações nervosas livres localizadas na pele, nos tecidos profundos e nas vísceras. Os corpos celulares dos nociceptores localizam-se nos gânglios da raiz dorsal, próximo à medula espinal, ou no gânglio trigeminal para inervação da face (Fig. 10.1). Os nociceptores transmitem impulsos da periferia para o corno dorsal da medula espinal, onde a informação é subseqüentemente processada através de circuito sináptico e transmitida a diversas partes do cérebro. Por conseguinte, os nociceptores são os primeiros na cadeia de neurônios responsáveis pela percepção da dor. Como os nociceptores transmitem a informação ao cérebro, são denominados **neurônios aferentes**.

A lesão tecidual constitui o principal estímulo para a ativação dos nociceptores. Os nociceptores não transmitem, por exemplo, informações acerca de uma brisa sobre a pele ou toque firme (os nervos que desempenham essa função são denominados **mecanorreceptores táteis** ou de **baixo limiar**). Na verdade, os nociceptores são ativados quando, por exemplo, colocamos a mão sobre um fogão quente ou fechamos uma porta sobre os dedos (ou derramamos ácido sobre eles). Os nociceptores possuem, em suas membranas celulares, receptores para substâncias, como a **bradicinina**, que são liberadas quando células adjacentes sofrem lesão. Esses receptores de transdução convertem os estímulos nocivos em "correntes geradoras", que despolarizam o neurônio, podendo resultar em potenciais de ação (Fig. 10.1).

Para os estímulos sensoriais cuja intensidade está acima do limiar do nociceptor (por exemplo, acima de determinada temperatura), a freqüência de geração de potenciais de ação aumenta à medida que cresce a intensidade do estímulo. Se os impulsos nos aferentes nociceptivos forem freqüentes o suficiente, são percebidos como "dolorosos". Em uma resposta de circuito local (ou segmental), os axônios dos aferentes nociceptivos também se conectam indiretamente, através de interneurônios, com neurônios eferentes (motores) na medula

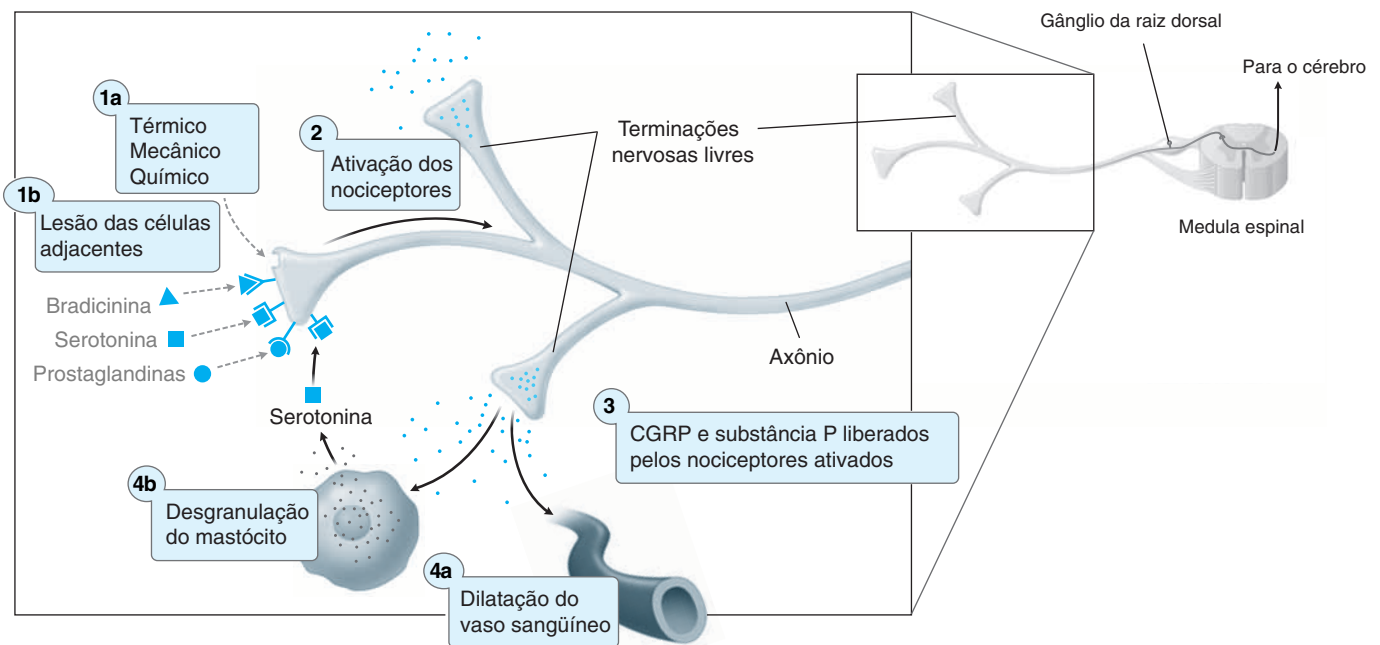



Fig. 10.1 Ativação dos nociceptores. Os nociceptores transmitem a informação de dor através de uma variedade de mecanismos. Alguns receptores transduzem estímulos nocivos (térmicos, mecânicos ou químicos) em potenciais elétricos. Outros receptores são estimulados por substâncias que são liberadas quando células adjacentes sofrem lesão (bradicinina, serotonina, prostaglandinas). A liberação de K^+ das células adjacentes lesadas despolariza diretamente as membranas dos nociceptores. Todos esses estímulos causam "sensibilização" dos nociceptores, diminuindo o limiar para ativação. **1a.** Um estímulo nocivo leva à ativação dos nociceptores e à geração de potenciais de ação **(2)**. **1b.** A lesão simultânea das células adjacentes causa sensibilização dos nociceptores. **3.** Os nociceptores ativados liberam substâncias, incluindo a substância P e o peptídio relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), que contribuem para uma maior sensibilização e que iniciam respostas inflamatórias para promover a cicatrização. Por exemplo: **4a.** A dilatação de um vaso sangüíneo promove o recrutamento de leucócitos para a área; e **4b.** A desgranulação dos mastócitos libera histamina e serotonina, aumentando, assim, a sensibilização.

espinal que, a seguir, seguem o seu percurso até a periferia, produzindo movimento muscular. O movimento de afastar imediatamente a mão após tocar um fogão quente, que representa uma resposta mais complexa do que a resposta de circuito local descrito anteriormente, é iniciado, entretanto, dessa maneira por nociceptores e mediado por circuitos espinais.

TRANSMISSÃO DA SENSAÇÃO DA DOR

Em sua forma mais simples, os neurônios são compostos de dendritos, de um corpo celular e um axônio. Os axônios transmitem a informação ao longo do neurônio a partir do corpo celular ou de terminações nervosas livres para os dendritos, que fazem sinapse em outros neurônios. Dependendo do diâmetro dos axônios e de seu estado de mielinização, os axônios são classificados em **fibras A**, **fibras B** ou **fibras C**. As fibras A e as fibras B são mielinizadas, enquanto as fibras C são não-mielinizadas (Quadro 10.1). A mielina é constituída das membranas celulares de células de sustentação no sistema nervoso, incluindo células de Schwann no sistema nervoso periférico e oligodendrócitos no SNC. Essas membranas de células de suporte envolvem muitas vezes os axônios neuronais, formando uma bainha de isolamento elétrico, que aumenta acentuadamente a velocidade de transmissão dos impulsos.

As fibras mais importantes para percepção da dor são os axônios dos nociceptores aferentes, incluindo as **fibras Aδ** e as **fibras C** anatomicamente classificadas. Os nociceptores aferentes incluem nociceptores *térmicos*, que são ativados em temperaturas acima de 45ºC (fibras C) ou abaixo de 5ºC (fibras Aδ), nociceptores *mecânicos de alto limiar*, que transmitem exclusivamente informações indicando uma força lesiva sobre a pele (fibras Aδ e algumas fibras Aβ) e nociceptores *polimodais*, que são ativados por estímulos térmicos, químicos e mecânicos (fibras C).

Primeira Dor e Segunda Dor

As fibras Aδ mielinizadas transmitem impulsos em velocidade muito maior do que as fibras C não-mielinizadas (Fig. 10.2). A fibra Aδ transmite impulsos ao longo de seu axônio numa velocidade de 5-25 metros por segundo (m/s), enquanto as fibras C transmitem impulsos numa velocidade de aproximadamente 1 m/s. A transmissão de impulsos é mais lenta nas fibras C, primariamente pelo fato de essas fibras não serem mielinizadas.

As fibras Aδ transmitem a denominada **primeira dor**. A primeira dor é transmitida rapidamente, é de natureza aguda ("semelhante a uma alfinetada") e é altamente localizada no corpo. A densidade das fibras Aδ apresenta-se alta nas pontas dos dedos das mãos, na face e nos lábios, porém relativamente baixa nas costas. As fibras Aδ necessitam de um estímulo mais fraco do que as fibras C para a sua excitação.

Os nociceptores das fibras C são predominantemente polimodais, o que significa que eles podem ser ativados por estímulos térmicos, químicos e mecânicos nocivos. Os impulsos nas fibras C são responsáveis pela denominada **segunda dor**. A segunda dor é de aparecimento mais lento, porém de maior duração; é indistinta, latejante ou em queimação, pode ser localizada apenas difusamente e perdura após a cessação do estímulo. No caso apresentado anteriormente, EM sentiu inicialmente uma primeira dor em ardência transmitida pelas fibras Aδ mielinizadas e, mais tarde, uma segunda dor em queimação e latejante transmitida pelas fibras C não-mielinizadas.

PERCEPÇÃO DA DOR

Os impulsos gerados na pele pela ativação dos nociceptores são transportados pelas fibras Aδ e C até o corno dorsal da medula espinal. No corno dorsal, os nociceptores formam sinapses com interneurônios e neurônios de segunda ordem. Os neurônios de segunda ordem seguem o seu trajeto nas áreas laterais da medula espinal e projetam-se principalmente para o tálamo, uma estrutura de substância cinzenta logo acima do tronco encefálico. O tálamo possui células que se projetam para o córtex somatossensorial do lobo parietal e para outras áreas do córtex (Fig. 10.3). A percepção da dor é um processo complexo, que normalmente resulta da ativação de aferentes não-nociceptivos, bem como nociceptivos, e que pode ser alterada, dependendo da situação, do estado mental da pessoa e de outros fatores. O SNC utiliza projeções eferentes no cérebro e na medula espinal para modular os sinais nociceptivos de entrada e modificar, assim, a percepção da dor. Por exemplo, um atleta concentrado em uma partida importante pode não sentir intensamente a dor de uma lesão até o final da partida. O seu cérebro modula o efeito do

QUADRO 10.1 Tipos de Fibras Nervosas Periféricas

TIPO DE FIBRA	MIELINIZADA	DIÂMETRO (μm)	VELOCIDADE DE CONDUÇÃO (m/s)	FUNÇÃO	SENSIBILIDADE À LIDOCAÍNA
Aα, Aβ	Sim	6-22	10-85	Motora e propriocepção (pressão, toque, posição)	+, + +
Aγ	Sim	3-6	15-35	Tônus muscular	+ +
Aδ	Sim	1-4	5-25	Primeira dor e temperatura	+ + +
B	Sim	<3	3-15	Vasomotora, visceromotora, sudomotora, pilomotora	+ + + +
C (simpática)	Não	0,3-1,3	0,7-1,3	Vasomotora, visceromotora, sudomotora, pilomotora	+ + + +
C (raiz dorsal)	Não	0,4-1,2	0,1-2,0	Segunda dor e temperatura	+ + + +

Cada tipo de fibra nervosa periférica é responsável pela transmissão de uma ou mais modalidades específicas. Por exemplo, os nociceptores (fibras Aδ e fibras C da raiz dorsal) são responsáveis pela transmissão da dor e da sensação de temperatura. Essas fibras não são ativadas por pressão, toque leve ou mudanças de posição. A mielina é um isolante que permite a condução mais rápida dos impulsos ao longo dos axônios. As fibras C mielinizadas apresentam uma velocidade de condução mais lenta do que as fibras mielinizadas. Os diferentes tipos de fibras são afetados pelos anestésicos locais com sensibilidades diferentes.

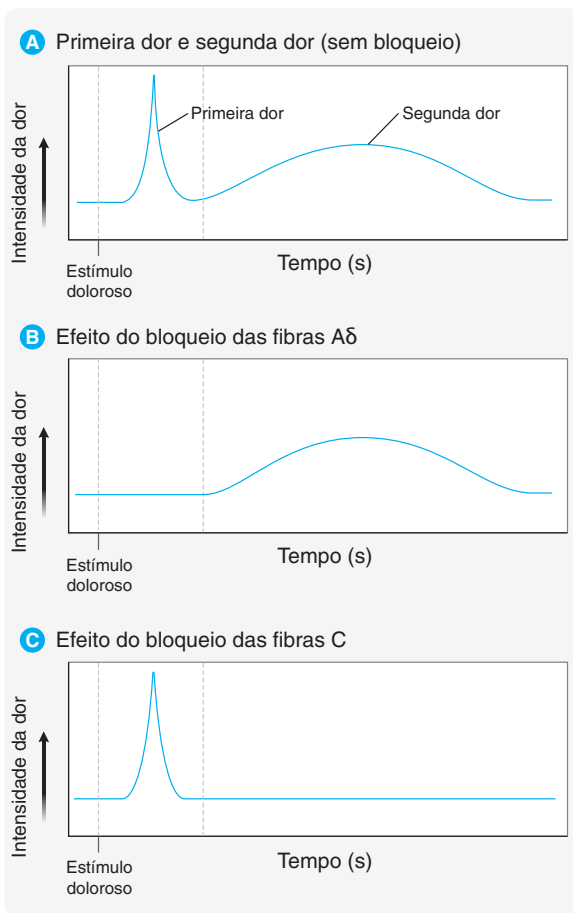



Fig. 10.2 Primeira dor e segunda dor. A primeira dor, que é transmitida por fibras Aδ, é aguda e altamente localizável. A segunda dor, que é transmitida pelas fibras C, é de aparecimento mais lento, mais indistinta e de maior duração **(A)**. Pode-se evitar a primeira dor através do bloqueio seletivo das fibras Aδ **(B)**, enquanto a segunda dor pode ser evitada por bloqueio seletivo das fibras C **(C)**. Como as fibras Aδ são mais suscetíveis do que as fibras C ao bloqueio por anestésicos locais, a primeira dor freqüentemente desaparece em concentrações de anestésico mais baixas do que as necessárias para eliminar a segunda dor.

Fig. 10.3 Vias da dor. Os nociceptores primários (1º) possuem corpos celulares no gânglio da raiz dorsal e fazem sinapse com neurônios aferentes secundários (2º) no corno dorsal da medula espinal. Os aferentes primários utilizam o neurotransmissor glutamato. Os aferentes secundários seguem o seu trajeto nas áreas laterais da medula espinal, alcançando finalmente o tálamo, onde fazem sinapse com neurônios aferentes terciários (3º). O processamento da dor é complexo, e os aferentes 3º têm muitos destinos, incluindo o córtex somatossensorial (localização da dor) e o sistema límbico (aspectos emocionais da dor).

influxo, de modo que o mesmo estímulo é menos doloroso em certos momentos do que em outros.

ANALGESIA E ANESTESIA

Os termos "analgésico" e "anestésico" são freqüentemente confundidos. Os **analgésicos** são inibidores específicos das vias de *dor*, enquanto os **anestésicos locais** são inibidores *inespecíficos* das vias sensoriais periféricas (incluindo dor), motoras e autônomas. Os analgésicos possuem ações em receptores específicos nos nociceptores primários e no SNC (ver Cap. 16). Por exemplo, os analgésicos opióides ativam os receptores opióides, que estimulam as células a aumentar a condutância do potássio nos neurônios pós-sinápticos e a diminuir a entrada de cálcio nos neurônios pré-sinápticos. Através desses mecanismos, a excitabilidade pós-sináptica e a liberação pré-sináptica de transmissores são reduzidas, de modo que a sensação de dor não é transmitida tão efetivamente ao cérebro (ou no seu interior). É importante ter em mente que a transmissão de outras sensações e da informação motora não é afetada.

Os anestésicos locais atuam através de um mecanismo diferente. Esses agentes inibem a condução de potenciais de ação em todas as fibras nervosas aferentes e eferentes, geralmente no sistema nervoso periférico. Por conseguinte, a dor e outras modalidades sensoriais não são transmitidas efetivamente ao cérebro, e os impulsos motores tampouco são transmitidos efetivamente aos músculos na periferia.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

Os anestésicos locais podem ser classificados em **AL com ligação éster** ou **AL com ligação amida**. Como todos os AL compartilham propriedades semelhantes, a seção seguinte enfatiza os princípios gerais da farmacologia dos AL. Os AL específicos são discutidos no final deste capítulo.

QUÍMICA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Todos os anestésicos locais possuem três domínios estruturais: um grupo aromático, um grupo amina e uma ligação éster ou amina unindo esses dois grupos (Fig. 10.4). Conforme discutido adiante, a estrutura do grupo aromático influencia a hidrofobicidade do fármaco, a natureza do grupo amina influencia a velocidade de início e a potência do fármaco, e a estrutura do grupo amida ou éster influencia a duração de ação e os efeitos colaterais do fármaco.

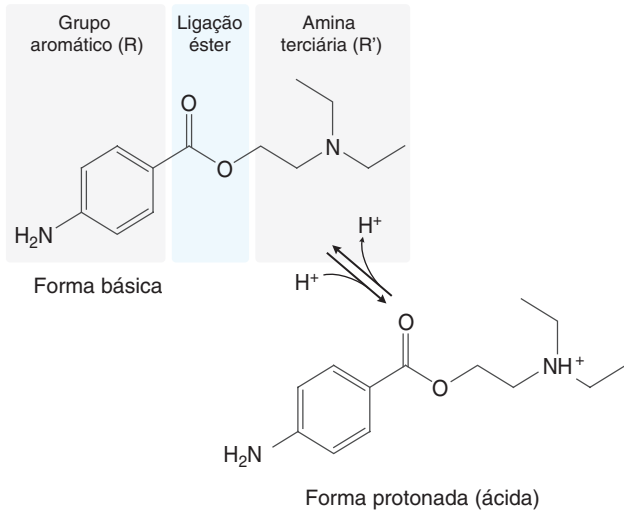
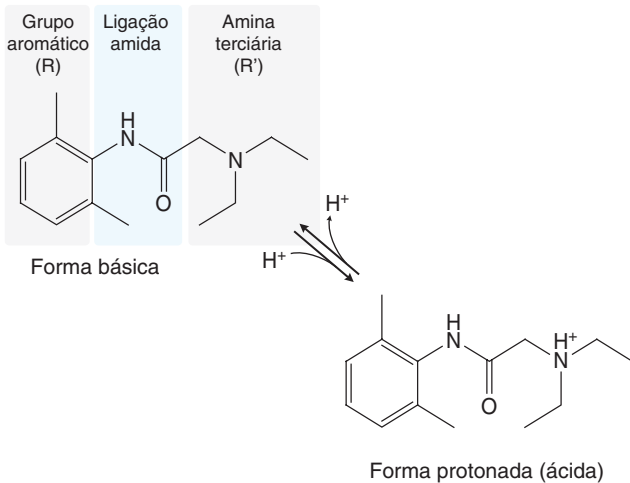



Fig. 10.4 Protótipo dos anestésicos locais. A procaína **(A)** e a lidocaína **(B)** são protótipos dos anestésicos locais com ligação éster e com ligação amida, respectivamente. Os anestésicos locais possuem um grupo aromático em uma das extremidades e uma amina na outra extremidade da molécula; esses dois grupos estão conectados por uma ligação éster (-RCOOR') ou amida (-RHNCOR'). Em solução em pH alto, o equilíbrio entre as formas básica (neutra) e ácida (com carga) de um anestésico local favorece a forma básica. Na presença de pH baixo, o equilíbrio favorece a forma ácida. Em pH intermediário (fisiológico), são observadas concentrações quase iguais das formas básica e ácida. Em geral, os anestésicos locais com ligação éster são facilmente hidrolisados a ácido carboxílico (RCOOH) e a um álcool (HOR') na presença de água e esterases. Em comparação, as amidas são muito mais estáveis em solução. Em conseqüência, os anestésicos locais com ligação amida possuem geralmente maior duração de ação do que os anestésicos com ligação éster.

Grupo Aromático

Todos os anestésicos locais contêm um grupo aromático que confere à molécula grande parte de seu caráter hidrofóbico. O acréscimo de substituintes ao anel aromático ou ao nitrogênio amino pode alterar a hidrofobicidade do fármaco.

As membranas biológicas possuem um interior hidrofóbico, em virtude de sua estrutura de dupla camada lipídica. A hidrofobicidade de um AL afeta a facilidade com que o fármaco atravessa as membranas das células nervosas para alcançar o seu alvo, que é o lado citoplasmático do canal de sódio regulado por voltagem (Fig. 10.5). As moléculas com baixa hidrofobi-

Fig. 10.5 Hidrofobicidade, difusão e ligação dos anestésicos locais. Os anestésicos locais atuam através de sua ligação ao lado citoplasmático (intracelular) do canal de Na^+ regulado por voltagem. A hidrofobicidade de um anestésico local é que determina a eficiência de sua difusão através das membranas lipídicas e a intensidade de sua ligação ao canal de Na^+, governando, assim, a sua potência. **A.** Os AL pouco hidrofóbicos são incapazes de atravessar eficientemente a dupla camada lipídica: (1) O AL neutro não pode sofrer adsorção ou penetrar na membrana celular neuronal, visto que o AL é muito estável na solução extracelular e possui uma energia de ativação muito alta para penetrar na membrana hidrofóbica. **B.** Os anestésicos locais (AL) moderadamente hidrofóbicos são os agentes mais efetivos: (1) O AL neutro sofre adsorção sobre o lado extracelular da membrana celular neuronal; (2) o AL difunde-se através da membrana celular para o lado citoplasmático; (3) o AL difunde-se e liga-se a seu sítio de ligação sobre o canal de sódio regulado por voltagem; (4) uma vez ligado, o AL pode passar de sua forma neutra para a protonada através de ligação e liberação de prótons. **C.** Os AL extremamente hidrofóbicos são retidos na dupla camada lipídica: (1) O AL neutro sofre adsorção sobre a membrana celular neuronal (2), onde fica tão estabilizado que não consegue se dissociar da membrana ou atravessá-la.

cidade distribuem-se muito precariamente na membrana, visto que a sua solubilidade na dupla camada lipídica é muito baixa; essas moléculas ficam restritas, em grande parte, ao ambiente extracelular aquoso polar. À medida que a hidrofobicidade de uma série de fármacos aumenta, a permeabilidade da membrana celular a esses fármacos também aumenta. Entretanto, em determinada hidrofobicidade, essa relação inverte-se, e um aumento adicional na hidrofobicidade resulta em diminuição da permeabilidade. Esse comportamento um tanto paradoxal deve-se ao fato de que as moléculas muito hidrofóbicas distribuem-se fortemente na membrana celular, onde permanecem. Embora essas moléculas estejam concentradas na membrana celular, dissociam-se dela muito lentamente, devido às interações hidrofóbicas que as estabilizam. Em outras palavras, a sua energia livre de distribuição da membrana é tão grande que elas são essencialmente retidas. *Um anestésico local efetivo deve distribuir-se e difundir-se na membrana e, por fim, dissociar-se dela; as substâncias que têm mais tendência a sofrer esses processos possuem hidrofobicidade moderada.*

O sítio de ligação dos AL no canal de sódio também contém resíduos hidrofóbicos. Por conseguinte, os fármacos mais hidrofóbicos ligam-se mais firmemente ao sítio alvo, aumentando a potência do fármaco. Entretanto, devido à necessidade prática de difusão do fármaco através de várias membranas para alcançar o sítio alvo, os AL com hidrofobicidade moderada são as formas clinicamente mais efetivas. Os fármacos com hidrofobicidade excessiva possuem solubilidade limitada no ambiente aquoso ao redor de um nervo, e até mesmo as moléculas que se dissolvem permanecem na primeira membrana encontrada e, assim, nunca alcançam o sítio alvo (apesar de sua alta afinidade por este sítio).

Grupo Amina

O grupo amina de uma molécula de anestésico local pode existir na forma protonada (com carga positiva), também conhecida como *ácido conjugado*, ou na forma desprotonada (neutra), também conhecida como *base conjugada*.

O pKa é o pH em que as concentrações de uma base e seu ácido conjugado são iguais. Os AL são bases fracas, e seus valores de pKa variam de cerca de 8 a 10. Por conseguinte, no pH fisiológico de 7,4, tanto a forma protonada quanto a forma neutra existem em solução. À medida que o pKa de um fármaco aumenta, uma maior fração de moléculas na solução encontra-se na forma protonada em pH fisiológico (ver Cap. 1). As reações de protonação e de desprotonação são muito rápidas em solução, enquanto os fármacos nas membranas são protonados e desprotonados muito lentamente.

As formas neutras dos AL atravessam as membranas com muito mais facilidade do que as formas com cargas positivas. Todavia, as formas com cargas positivas ligam-se com muito mais afinidade ao sítio alvo de ligação do fármaco. Este sítio localiza-se no poro do canal de sódio regulado por voltagem e é acessível pela entrada intracelular do canal. Esta é a razão pela qual as bases fracas moderadamente hidrofóbicas são tão efetivas como anestésicos locais. Em pH fisiológico, uma fração significativa das moléculas de base fraca está na forma neutra, a qual, devido à sua hidrofobicidade moderada, pode atravessar as membranas para penetrar nas células nervosas. Uma vez no interior da célula, o fármaco pode adquirir rapidamente um próton, assumir uma carga positiva e ligar-se com maior afinidade ao canal de sódio.

Surpreendentemente, a principal via pela qual os prótons alcançam as moléculas de fármacos que se ligam ao canal de Na^+ é através do poro do canal para o ambiente extracelular. À medida que o pH extracelular se torna mais ácido, existe uma maior probabilidade de protonação do fármaco em seu sítio de ligação no canal. Uma vez protonado, o fármaco dissocia-se muito mais lentamente do canal. O pH no interior da célula não exerce um efeito importante sobre o estado de protonação das moléculas de fármaco que já estão ligadas ao canal; acredita-se que essa ausência de efeito seja atribuível à orientação do fármaco no interior do canal. Alguns fármacos não-ionizáveis, como a benzocaína, são permanentemente neutros, mas ainda têm a capacidade de bloquear os canais de sódio e os potenciais de ação. Todavia, no caso desses fármacos, o bloqueio é fraco e não depende do pH extracelular.

MECANISMO DE AÇÃO DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Considerações Anatômicas

O nervo periférico é composto de uma coleção de diferentes tipos de fibras nervosas (fibras A, B e C) circundadas por três membranas protetoras ou "bainhas": o epineuro, o perineuro e o endoneuro. As moléculas de anestésicos locais devem atravessar essas bainhas (que possuem as mesmas barreiras limitantes de permeação das membranas das células nervosas anteriormente consideradas) antes de alcançar as membranas neuronais (Fig. 10.6). As bainhas são compostas de tecido conjuntivo e membranas celulares. Os AL são injetados fora da bainha mais externa, o epineuro, para evitar a lesão mecânica do nervo causada pela agulha; entretanto, a principal barreira à penetração dos AL no nervo é o perineuro, um tecido semelhante ao epitélio que enfaixa os axônios em fascículos separados. Convém lembrar que os AL afetam não apenas os nociceptores, mas

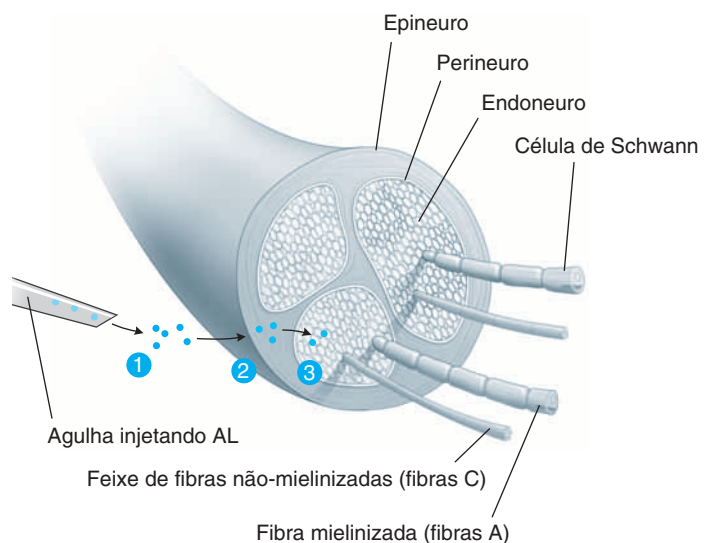



Fig. 10.6 Anatomia do nervo periférico. **1.** Os anestésicos locais (AL) são injetados ou aplicados fora do epineuro do nervo periférico (a bainha mais externa de tecido conjuntivo contendo vasos sangüíneos, tecido adiposo, fibroblastos e mastócitos). **2.** As moléculas de AL devem atravessar o epineuro para alcançar o perineuro, outra membrana epitelial, que organiza as fibras nervosas em fascículos. O perineuro é a camada mais difícil para penetração dos anestésicos locais, devido à presença de junções firmes entre suas células. **3.** A seguir, os AL penetram no endoneuro, que envolve as fibras mielinizadas e não-mielinizadas, as células de Schwann e os capilares. Apenas os AL que atravessaram essas três bainhas podem alcançar as membranas neuronais onde residem os canais de sódio regulados por voltagem. Clinicamente, deve-se aplicar uma alta concentração de anestésico local, visto que apenas uma fração das moléculas irá alcançar o sítio alvo.

também outras fibras nervosas aferentes e eferentes somáticas e autônomas. Todas essas fibras podem ser contidas dentro de um nervo periférico, e a condução em todas as fibras pode ser bloqueada pelos anestésicos locais. Se compararmos o nervo periférico a uma estrada de múltiplas pistas, então cada tipo de fibra pode ser considerada como uma pista nesta estrada. O bloqueio através de toda a estrada (isto é, o bloqueio por um anestésico local) irá interromper o tráfego em todas as pistas, em ambas as direções. Esta é a razão pela qual, no caso descrito na introdução, EM teve não apenas uma perda da sensação da dor, mas também um bloqueio mais completo de toda a sensação nos dedos de sua mão.

Em geral, as regiões mais proximais do corpo (ombro, coxa) são inervadas por axônios que seguem um trajeto relativamente superficial no nervo periférico, enquanto as regiões mais distais (mãos, pés) são inervadas por axônios que seguem um trajeto mais próximo ao centro do nervo. Como os anestésicos locais são aplicados fora de um nervo periférico, externamente ao epineuro, os axônios que inervam áreas mais proximais são habitualmente os primeiros a serem alcançados pelo anestésico local que se difunde no nervo. Conseqüentemente, a *progressão anatômica do bloqueio funcional mostra que as áreas proximais são bloqueadas antes das áreas distais*. Por exemplo, se for aplicado um bloqueio nervoso ao plexo braquial, o ombro e o braço são bloqueados antes do antebraço, da mão e dos dedos.

Durante o início da anestesia local, os diferentes tipos de fibras dentro de um nervo periférico também são bloqueados em diferentes momentos, em virtude de sua sensibilidade intrínseca ao bloqueio e ao gradiente de concentração do AL dentro do nervo. A seqüência geral de ocorrência de déficits funcionais é a seguinte: primeira dor, segunda dor, temperatura, tato, propriocepção (pressão, posição ou estiramento) e, por fim, tônus da muscular esquelética e tensão voluntária. Esse fenômeno é denominado **bloqueio funcional diferencial**. No caso apresentado na introdução, a primeira dor de EM foi bloqueada antes da segunda dor, e o bloqueio de ambas precedeu a perda de outras modalidades sensoriais. Clinicamente, se o paciente ainda estiver capaz de sentir a dor aguda de uma alfinetada, é pouco provável que o grau de anestesia seja suficiente para bloquear a transmissão da segunda dor de longa duração.

Como a função motora é, com freqüência, a última habilidade a ser perdida, é possível que alguns AL bloqueiem a nocicepção com relativamente pouco efeito sobre a transmissão motora. A concentração de anestésico local necessária para bloquear impulsos sensoriais sem induzir grande bloqueio motor varia para os diferentes agentes. Por exemplo, com a lidocaína, é difícil bloquear as fibras Aδ sem também bloquear as fibras motoras Aγ (Quadro 10.1); em contrapartida, a bupivacaína epidural pode produzir bloqueio sensorial em baixas concentrações, sem bloqueio motor significativo. Por esse motivo, a bupivacaína epidural diluída é freqüentemente utilizada durante o trabalho de parto, visto que alivia a dor, enquanto ainda permite a deambulação da parturiente.

Canal de Sódio Regulado por Voltagem

Os anestésicos locais impedem a transmissão de impulsos através do bloqueio de canais de sódio individuais nas membranas neuronais. O canal de sódio existe em três estados principais de conformação: aberto, inativado e em repouso. Ao passar do estado de repouso para o estado aberto, o canal também passa por várias conformações "fechadas" transitórias. O potencial de membrana neuronal em repouso é de –60 a –70 milivolts (mV). Nesse potencial, os canais estão em equilíbrio entre o estado de repouso (a maioria) e o estado inativado (minoria). Durante um potencial de ação, os canais em repouso passam para as conformações fechadas e, por fim, abrem-se por um breve período para permitir a entrada de íons sódio dentro da célula. Esse influxo de sódio resulta em despolarização da membrana. Depois de alguns milissegundos, o canal aberto sofre espontaneamente uma mudança de sua conformação para o estado inativado. Isso interrompe o influxo de sódio, com repolarização da membrana.

O estado inativado do canal retorna lentamente ao estado de repouso na membrana repolarizada. O tempo necessário para efetuar essa transição determina, em grande parte, a duração do período refratário. Durante o período refratário absoluto, existe um número tão pequeno de canais de Na^+ no estado de repouso que, mesmo se todos os canais em estado de repouso fossem simultaneamente ativados para o seu estado aberto, o limiar não seria alcançado. Por conseguinte, nenhum potencial de ação novo pode ser gerado durante esse período (Fig. 10.7A).

Hipótese do Receptor Modulado

Os diferentes estados de conformação do canal de sódio (em repouso, vários fechados, aberto e inativado) ligam-se aos anestésicos locais com diferentes afinidades. Esse conceito é conhecido como **hipótese do receptor modulado** (Fig. 10.7B e Quadro 10.2).

Os anestésicos locais possuem maior afinidade pelos estados fechado, aberto e inativado dos canais de sódio do que pelo estado em repouso. Embora o AL se ligue a um sítio no poro do canal, o mecanismo molecular de inibição do canal envolve não apenas a oclusão física do poro, como também a restrição da ativação do canal. A ligação do fármaco aos estados fechados que ocorrem durante o processo de ativação seqüencial parece limitar as mudanças de conformação do canal de sódio, de modo que o canal ligado a um fármaco não pode sofrer toda a série de mudanças de conformação necessárias para a abertura do canal.

Para que ocorra reabertura de um canal ligado a um fármaco, o AL precisa dissociar-se do canal e, portanto, permitir que o canal retorne a seu estado de repouso. Essa dissociação do fármaco (cuja velocidade varia entre os diferentes AL) é mais lenta do que a recuperação normal da conformação inativada do canal para a de repouso na ausência de AL. Por conseguinte, os AL estendem o período refratário do neurônio ao retardar o retorno do canal inativado ao estado de repouso em cerca de 50 a 100 vezes. Em altas concentrações, os AL ligam-se a um número suficiente de canais de repouso de baixa afinidade para impedir a condução do impulso. Com efeito, esta é quase certamente a situação que ocorre durante o bloqueio clínico completo do nervo periférico.

Inibição Tônica e Fásica

A afinidade diferencial dos anestésicos locais pelos diferentes estados do canal de sódio regulado por voltagem possui uma importante conseqüência farmacológica: o grau de inibição da corrente de sódio pelo AL depende da freqüência de impulsos no nervo. Quando existe um longo intervalo entre os potenciais de ação, o nível de inibição de cada impulso é igual, e a inibição é denominada tônica. Entretanto, quando o intervalo entre os potenciais de ação é curto, o nível de inibição aumenta a cada impulso sucessivo, e a inibição é denominada fásica ou dependente do uso (Fig. 10.8).

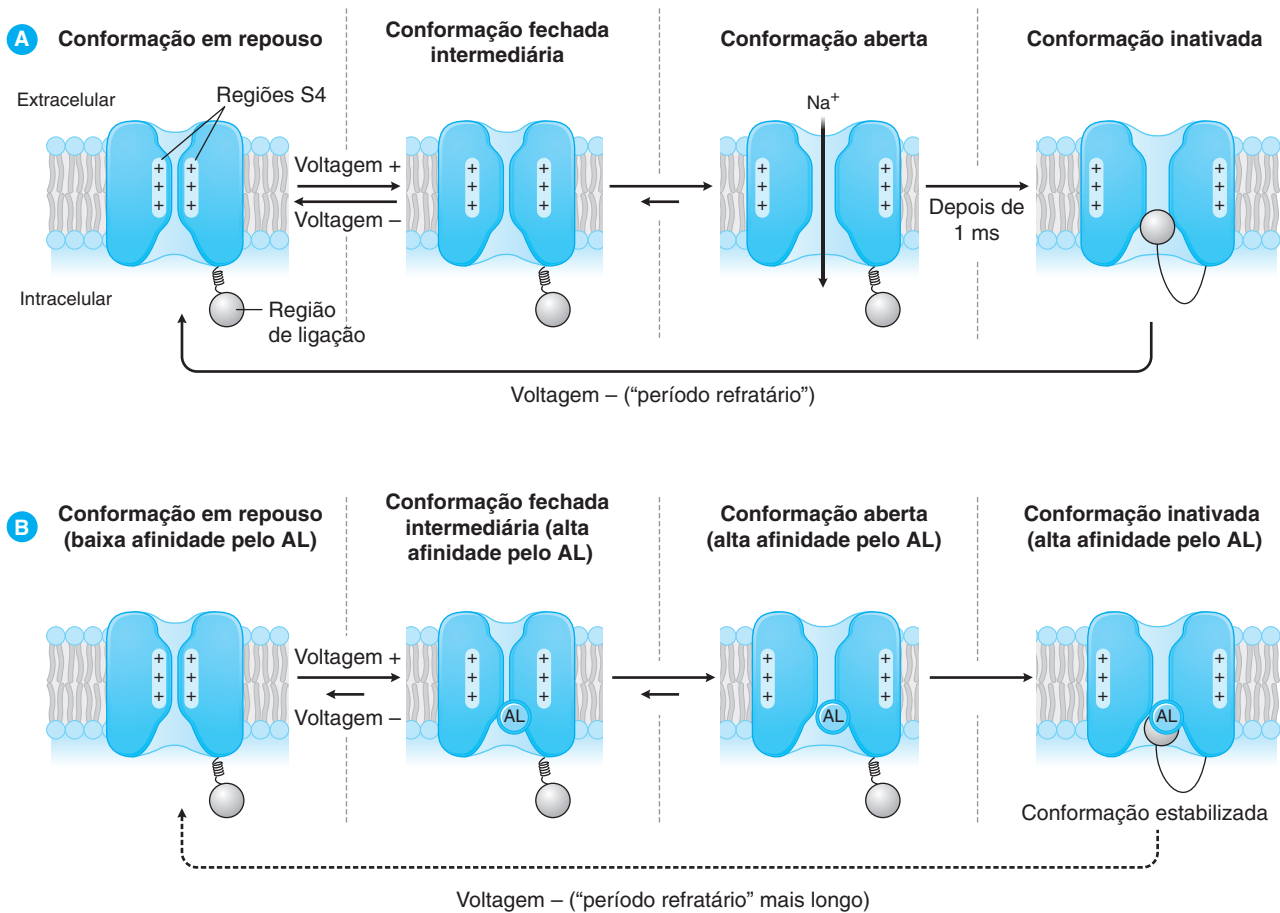



Fig. 10.7 Ligação de um anestésico local a diferentes conformações (estados) do canal de sódio. **A.** O canal de sódio é composto de uma cadeia polipeptídica com quatro unidades repetitivas. Uma região, conhecida como região S4, possui muitos aminoácidos de carga positiva (lisina e arginina). Esses resíduos conferem ao canal a sua dependência de voltagem. Em repouso, o poro encontra-se fechado. Quando a membrana é despolarizada, os resíduos com carga movem-se em resposta à mudança no campo elétrico. Isso resulta em diversas mudanças de conformação (estados fechados intermediários), que culminam na abertura do canal. Depois de cerca de 1 ms (o tempo de abertura do canal), a "região de ligação" de 3-4 aminoácidos tampa o canal aberto, produzindo a conformação inativada. A conformação inativada só retorna ao estado de repouso quando a membrana é repolarizada; essa mudança de conformação envolve o retorno da região S4 à sua posição original e a expulsão da região de ligação. O tempo necessário para o retorno do canal do estado inativado para o estado em repouso é conhecido como *período refratário*; durante esse período, o canal de sódio é incapaz de ser ativado. **B.** A ligação de um anestésico local (AL) altera as propriedades das formas intermediárias assumidas pelo canal de sódio. Os canais de sódio em qualquer uma das conformações (em repouso, fechada, aberta ou inativada) podem ligar-se a moléculas de anestésicos locais, embora o estado em repouso tenha baixa afinidade pelos AL, enquanto os outros três estados exibem alta afinidade. O AL pode dissociar-se do complexo canal-AL em qualquer estado de conformação, ou o canal pode sofrer mudanças de conformação enquanto está associado à molécula de AL. Por fim, o complexo canal-AL deve dissociar-se, e o canal de sódio deve retornar a seu estado de repouso para se tornar ativado. A ligação do AL estende o período refratário, incluindo o tempo necessário para a dissociação da molécula de AL do canal de sódio e o tempo necessário para o retorno do canal ao estado de repouso.

Ocorre **inibição tônica** quando o tempo entre os potenciais de ação é longo em comparação com o tempo necessário para a dissociação do AL do canal de sódio. Por exemplo, suponhamos que, antes da chegada de um potencial de ação, tenha sido estabelecido um equilíbrio em que 5% dos canais de sódio estão ligados a moléculas de anestésico local. Com a chegada de um potencial de ação, os outros 95% de canais estão disponíveis para se abrir e, subseqüentemente, passar para o estado inativado. Durante o impulso, alguns desses canais são ligados por moléculas de anestésico local. Entretanto, existe um tempo suficiente antes da chegada do próximo impulso na região exposta do AL para que muitos dos complexos AL–canal de sódio sofram dissociação e para que esses canais retornem ao estado de repouso. Por conseguinte, antes da chegada do próximo potencial de ação, o equilíbrio de ligação de 5% é restabelecido. Por conseguinte, o próximo potencial de ação será bloqueado no mesmo grau do anterior.

Ocorre **inibição fásica** quando não há tempo suficiente entre os potenciais de ação para que esse equilíbrio seja restabelecido. Os potenciais de ação que chegam rapidamente induzem a abertura dos canais de sódio em repouso e, a seguir, a sua inativação, e os AL ligam-se a alguns desses canais. Entretanto, como não existe tempo suficiente entre os impulsos para que ocorra dissociação de todos os complexos de AL–canal de sódio recém-formados, apenas alguns dos canais conseguem retornar ao estado de repouso. Com a chegada de cada potencial de ação, ocorre bloqueio de cada vez mais canais até que seja alcançado um novo estado de equilíbrio de ligação AL–canal de sódio. Este é o fenômeno de inibição fásica ou dependente do uso. À medida que um maior número de canais é convertido em complexos ligados a AL, um número cada vez menor de canais está disponível para se abrir quando chegar o próximo potencial de ação. Em conseqüência, *a condução de potenciais de ação é cada vez mais inibida em freqüências mais altas de impulsos*.

A importância clínica desse fenômeno é a de que a lesão ou traumatismo teciduais fazem com que a descarga dos nociceptores na área da lesão ocorra em freqüências altas. Por con-

QUADRO 10.2 Hipótese do Receptor Modulado

ESTADO DO CANAL	AFINIDADE PELO AL	EFEITO RELATIVO SOBRE O CANAL
Em repouso	Baixa	Impede a abertura do canal (apenas em altas concentrações de AL)
Fechado (vários)	Alta	Impede a abertura do canal (principal efeito)
Aberto	Alta	Bloqueia o poro do canal (efeito secundário)
Inativo	Alta	Estende o período refratário (efeito principal)

O canal de sódio regulado por voltagem pode assumir várias conformações diferentes. Os anestésicos locais possuem afinidades diferentes pelas conformações diferentes do canal; essa afinidade diferencial altera a cinética de ativação do canal de sódio (ver Fig. 10.7).

seguinte, a aplicação de um anestésico local tende a bloquear os receptores locais de maneira fásica, inibindo a transmissão da dor em maior grau do que outros impulsos sensoriais ou motores locais que são bloqueados apenas tonicamente.

Outros Receptores para Anestésicos Locais

Além de bloquear os canais de sódio, os anestésicos locais podem exercer uma ampla gama de outros efeitos bioquímicos e fisiológicos. Os AL podem interagir com canais de potássio, canais de cálcio, canais regulados por ligantes (como o receptor nicotínico de acetilcolina), os canais de potencial receptor transitório (trp) e vários receptores acoplados à proteína G (incluindo receptores muscarínicos colinérgicos, receptores β-adrenérgicos e receptores da substância P). Os AL também podem desacoplar algumas proteínas G de seus receptores de superfície celular e, assim, inibir a transdução de sinais. Na maioria dos casos, esses efeitos não são significativos, visto que os AL apresentam menor afinidade por esses outros receptores do que pelo canal de sódio. Entretanto, para alguns tipos de anestésicos locais em determinadas situações clínicas, esses alvos alternativos podem ter conseqüências terapêuticas e tóxicas importantes.

Por exemplo, na anestesia espinal, injeta-se uma alta concentração de anestésico local no líquido cefalorraquidiano, a partir do qual o AL difunde-se para a medula espinal. Os neuropeptídios (como a **substância P**) e os pequenos neurotransmissores orgânicos (como glutamato) medeiam a transmissão de impulsos nociceptivos entre os neurônios aferentes primários e secundários no corno dorsal da medula espinal (ver anteriormente). Evidências de estudos *in vivo* e *in vitro* indicam que os receptores da substância P (NK-1) e da bradicinina (B2) e os receptores ionotrópicos regulados por ligante para o glutamato (receptores AMPA e NMDA; ver Cap. 11), são inibidos diretamente pelos anestésicos locais. Combinado com a ação analgésica que resulta do efeito de bloqueio do AL sobre o canal de sódio, o resultado global consiste em aumento significativo do limiar para a dor.

FARMACOCINÉTICA DOS ANESTÉSICOS LOCAIS

Absorção Sistêmica

Após administração por injeção ou aplicação tópica, os anestésicos locais difundem-se para os seus locais de ação. As moléculas de AL também são captadas pelos tecidos locais e removidas do local de administração pela circulação sistêmica. A quantidade de anestésico local que penetra na circulação sistêmica e a potência do AL determinam a toxicidade sistêmica do agente. Idealmente, a absorção sistêmica é minimizada para evitar uma toxicidade desnecessária. A vascularidade do local de injeção, a concentração do fármaco, a adição de um vasoconstritor e as propriedades da solução injetada (como a sua viscosidade) influenciam a velocidade e a extensão da absorção sistêmica dos anestésicos locais. A absorção é maior a partir dos tecidos densamente perfundidos ou após múltiplas administrações. Por exemplo, a administração intratecal de anestésico local vaporizado resulta em absorção sistêmica rápida e quase

Fig. 10.8 Inibição tônica e fásica (dependente do uso). A. No bloqueio tônico, ocorrem despolarizações com baixa freqüência, e há tempo suficiente entre as despolarizações para o restabelecimento do equilíbrio de ligação das moléculas de anestésico local (AL) aos vários estados do canal de sódio. Quando ocorre despolarização, os canais em repouso (que apresentam baixa afinidade pelo AL) são convertidos em canais abertos e canais inativados (ambos os quais exibem alta afinidade pelo AL). Por conseguinte, existe um aumento no número de canais ligados ao AL. Com o término da despolarização, há tempo suficiente antes da próxima despolarização para o restabelecimento do equilíbrio entre moléculas de AL e canais de sódio, e praticamente todos os canais retornam ao estado de repouso e não-ligado. **B.** No bloqueio fásico, ocorrem despolarizações com alta freqüência, e não há tempo suficiente entre as despolarizações para o restabelecimento do equilíbrio. Depois de cada despolarização, um novo estado basal é estabelecido, em que existe um maior número de canais ligados ao LA do que no estado basal anterior, resultando finalmente em falha da condução. Como a estimulação de alta freqüência dos nociceptores ocorre em áreas de lesão tecidual, o bloqueio fásico (dependente do uso) faz com que os nociceptores com descarga ativa sejam inibidos mais efetivamente do que as fibras nervosas que apresentam apenas descarga ocasional. A dependência de freqüência do bloqueio fásico depende da velocidade de dissociação do AL de seu sítio de ligação no canal.

completa, devido ao contato do anestésico local com o parênquima pulmonar altamente perfundido.

Com freqüência, são administrados vasoconstritores (como a epinefrina) juntamente com muitos anestésicos locais de ação curta ou média. Esses agentes adjuvantes reduzem o fluxo sangüíneo para o local de injeção, produzindo contração dos músculos lisos dos vasos e, dessa maneira, diminuindo a taxa de remoção do AL. Através desse efeito, os vasoconstritores aumentam a concentração de anestésico ao redor do nervo e diminuem a concentração máxima alcançada na circulação sistêmica. O primeiro efeito aumenta a duração de ação do AL, enquanto o segundo efeito diminui a toxicidade sistêmica do AL. Entretanto, a vasoconstrição também pode levar a hipoxia e lesão teciduais se o suprimento de oxigênio para a área for excessivamente reduzido. Por conseguinte, *os vasoconstritores não são utilizados quando os AL são administrados nas extremidades, devido à circulação limitada nessas áreas*. No caso apresentado na introdução, EM recebeu lidocaína sem epinefrina para evitar a hipoxia tecidual nos dedos das mãos.

Distribuição

Os anestésicos locais desviados na circulação sistêmica seguem pelo sistema venoso até o leito capilar dos pulmões. Quando o primeiro leito capilar é alcançado pelo fármaco, o pulmão "amortece" o impacto do fármaco sobre o cérebro e outros órgãos. O pulmão também desempenha um papel no metabolismo dos AL com ligação amida.

Enquanto estão na circulação, os anestésicos locais ligam-se reversivelmente a duas proteínas plasmáticas principais: a glicoproteína ácida α-1 (proteína de fase aguda) e a albumina. Os AL também podem ligar-se aos eritrócitos. A ligação às proteínas plasmáticas diminui à medida que o pH diminui, sugerindo que a forma neutra liga-se a essas proteínas com maior afinidade. A ligação tecidual ocorre no local de injeção, bem como em outros locais. Quanto mais hidrofóbico o agente, maior a ligação tecidual.

O volume de distribuição (V_d) indica a extensão com que um fármaco se distribui pelos tecidos a partir da circulação sistêmica. Para uma mesma quantidade de fármaco administrado, um AL menos hidrofóbico (por exemplo, procaína) apresenta uma concentração plasmática mais alta (isto é, ocorre menor armazenamento nos tecidos) e, portanto, V_d menor. Um AL mais hidrofóbico (por exemplo, bupivacaína) apresenta uma concentração plasmática mais baixa (isto é, ocorre maior armazenamento nos tecidos) e, portanto, V_d maior. Os anestésicos locais com V_d maior são eliminados mais lentamente. (Ver Cap. 3 para uma discussão detalhada da relação inversa entre o V_d e a meia-vida de eliminação de um fármaco.)

Metabolismo e Excreção

Os AL com ligação éster são metabolizados por esterases (pseudocolinesterases) teciduais e plasmáticas. Esse processo é rápido (da ordem de minutos), e os produtos resultantes são excretados pelos rins.

Os AL com ligação amida são primariamente metabolizados no fígado pelas enzimas do citocromo P450. As três principais vias de metabolismo hepático são a hidroxilação aromática, a N-desalquilação e a hidrólise da amida. Os metabólitos dos AL com ligação amida retornam à circulação e são excretados pelos rins. A ocorrência de alterações na perfusão hepática ou na velocidade máxima das enzimas hepáticas pode modificar a taxa de metabolismo desses agentes. O metabolismo torna-se mais lento em pacientes com cirrose ou outras doenças hepáticas, e, nesse tipo de paciente, a administração de uma dose padrão de um AL com ligação amida pode resultar em toxicidade. Além disso, pode ocorrer algum metabolismo extra-hepático dos AL com ligação amida, como, por exemplo, nos pulmões e nos rins.

ADMINISTRAÇÃO DE ANESTÉSICOS LOCAIS

O método de administração dos anestésicos locais pode determinar tanto o efeito terapêutico quanto a extensão da toxicidade sistêmica. A seguir, esta seção fornece uma visão geral dos métodos mais comuns de administração de anestésicos locais.

Anestesia Tópica

Os anestésicos tópicos proporcionam alívio da dor a curto prazo quando aplicados às mucosas ou à pele. O fármaco deve atravessar a barreira epidérmica, e o principal obstáculo para alcançar as terminações das fibras Aδ e das fibras C na derme é constituído pelo estrato córneo (a camada mais externa da epiderme). Após cruzar a epiderme, os anestésicos locais são absorvidos rapidamente na circulação, aumentando, assim, o risco de toxicidade sistêmica. Antes de suturar pequenos cortes, utiliza-se algumas vezes uma mistura de tetracaína, adrenalina (epinefrina) e cocaína, conhecida como **TAC**. Devido à preocupação sobre a toxicidade e/ou abuso da cocaína presente nessa formulação, utilizam-se, hoje em dia, alternativas como **EMLA** (ver adiante).

Anestesia Infiltrativa

A anestesia infiltrativa é utilizada para anestesiar uma área da pele (ou uma superfície mucosa) através de uma injeção. O anestésico local é administrado por via intradérmica ou subcutânea, freqüentemente em vários locais próximos à área a ser anestesiada. Essa técnica produz entorpecimento muito mais rapidamente do que a anestesia tópica, visto que o agente não precisa atravessar a epiderme. Entretanto, a injeção pode ser dolorosa, devido à ardência da solução, que é habitualmente mantida em pH ácido para que o fármaco esteja em uma forma solúvel ionizada. A neutralização da solução pela adição de bicarbonato de sódio pode reduzir a dor da injeção. Os anestésicos locais utilizados com mais freqüência para anestesia infiltrativa são a lidocaína, a procaína e a bupivacaína. O uso de anestésicos locais injetáveis para procedimentos dentários é discutido no Boxe 10.1.

Bloqueio de Nervos Periféricos

O bloqueio de nervos periféricos pode ser dividido em bloqueio nervoso pequeno e bloqueio nervoso grande. Por exemplo, um bloqueio nervoso pequeno para uma extremidade distal pode envolver o nervo radial, enquanto um bloqueio nervoso grande para todo o braço deve envolver o plexo braquial. Em ambos os casos, os anestésicos locais são habitualmente injetados por via percutânea. A quantidade injetada é muito maior do que a necessária para bloquear impulsos em um nervo isolado sem bainha *in vitro*, visto que o anestésico deve atravessar diversas camadas de membranas antes de alcançar o sítio-alvo (conforme já discutido), e a maior parte do fármaco é removida pela circulação local. Por conseguinte, apenas uma pequena fração do fármaco injetado alcança realmente a membrana do nervo. A escolha do anestésico depende, tipicamente, da duração de

BOXE 10.1 Anestésicos Locais em Odontologia

A odontologia moderna depende da ação de anestésicos locais: sem um controle adequado da dor, seria impossível submeter os pacientes, de maneira confortável, à maioria dos procedimentos dentários. Por conseguinte, não é surpreendente que os anestésicos locais sejam os fármacos mais comumente utilizados em odontologia.

Com freqüência, um anestésico injetável e um anestésico tópico são utilizados nos procedimentos dentários; o agente injetado bloqueia a sensação da dor durante o procedimento (e, algumas vezes, após o seu término), enquanto o agente tópico permite a penetração indolor da agulha quando se administra o agente injetado.

Os anestésicos tópicos são aplicados à mucosa e penetram até uma profundidade de 2 a 3 milímetros. Como os anestésicos tópicos precisam difundir-se através dessa distância, são utilizadas concentrações relativamente altas, e é preciso ter cuidado para evitar a sua toxicidade local e sistêmica. A benzocaína e a lidocaína — dois anestésicos tópicos de uso comum — são insolúveis em água e pouco absorvidos na circulação, diminuindo a probabilidade de toxicidade sistêmica.

Os anestésicos injetados são administrados na forma de anestesia infiltrativa local ou bloqueio de campo ou nervoso. Na infiltração local, a solução anestésica é depositada no local onde será efetuado o procedimento dentário. A solução banha as terminações nervosas livres nesse local, bloqueando a percepção da dor. Nos bloqueios de campo e nervoso, a solução anestésica é depositada mais proximalmente ao longo do nervo, distante do local de incisão. Essas técnicas são utilizadas quando há necessidade de anestesiar regiões maiores da boca.

São utilizados numerosos anestésicos injetados na prática odontológica, e a escolha do agente para determinado procedimento reflete diversos fatores, como velocidade de início, duração de ação e propriedades vasodilatadoras do agente. A lidocaína é o anestésico injetado mais amplamente utilizado; é notável pela sua rápida velocidade de início, longa duração de ação e incidência extremamente baixa de reação alérgica. A mepivacaína é menos vasodilatadora do que a maioria dos outros anestésicos locais, permitindo a sua administração sem vasoconstritor. Devido a essa propriedade, a mepivacaína é idealmente apropriada para odontologia pediátrica, visto que é "eliminada" da área de administração mais rapidamente do que muitos agentes administrados com vasoconstritores. Em conseqüência, a mepivacaína proporciona um período relativamente curto de anestesia dos tecidos moles, minimizando o risco de traumatismo inadvertido causado pelo próprio paciente ao morder ou mastigar sobre o tecido anestesiado. A bupivacaína é um anestésico mais potente e de ação mais longa do que a lidocaína e a mepivacaína. É utilizada para procedimentos dentários prolongados e para o manejo da dor pós-operatória.

ação desejada. A epinefrina ajuda a prolongar a duração de ação do bloqueio de nervos periféricos (mas também pode causar hipoxia tecidual, conforme descrito anteriormente).

Os bloqueios do plexo braquial são particularmente úteis nos membros superiores, visto que todo o braço pode ser anestesiado. Outros bloqueios periféricos úteis incluem bloqueios intercostais para a parede abdominal anterior, bloqueios do plexo cervical para cirurgia do pescoço e bloqueios dos nervos ciático e femoral para partes distais dos membros inferiores. No caso descrito na introdução, foi administrado um bloqueio nervoso digital, que é um tipo de bloqueio periférico.

Bloqueio Nervoso Central

Esse tipo de bloqueio, em que o fármaco é injetado próximo à medula espinal, inclui tanto a anestesia epidural quanto a intratecal (espinal). Os efeitos iniciais desses procedimentos resultam primariamente do bloqueio de impulsos nas raízes espinais; entretanto, nas fases mais avançadas, o anestésico penetra no interior da medula espinal, onde pode atuar. A bupivacaína mostra-se particularmente útil como anestésico epidural durante o trabalho de parto, visto que, em baixas concentrações, produz alívio adequado da dor, sem bloqueio motor significativo. Relatos sobre a cardiotoxicidade da bupivacaína levaram a uma redução do uso desse fármaco em altas concentrações (>0,5% peso/volume), embora as soluções diluídas empregadas em obstetrícia raramente sejam tóxicas. Fármacos mais novos e quimicamente semelhantes, como a **ropivacaína** e a **levobupivacaína**, podem ser mais seguros.

Anestesia Regional Intravenosa

Esse tipo de anestesia local é também denominado bloqueio de Bier. Um torniquete e uma faixa elástica colocada distalmente são aplicados a um membro elevado, resultando em exsangüinação parcial do membro. A seguir, o torniquete é insuflado e a faixa, removida. Injeta-se então o AL numa veia da extremidade, para produzir anestesia local, e o torniquete impede a sua toxicidade sistêmica ao limitar o fluxo sangüíneo pela extremidade. A anestesia regional intravenosa é algumas vezes utilizada para cirurgia de braço e de mão.

PRINCIPAIS TOXICIDADES

Os anestésicos locais podem ter muitos efeitos tóxicos potenciais, incluindo efeitos sobre os tecidos locais, a vasculatura periférica, o coração e o SNC. É também possível a ocorrência de reações de hipersensibilidade. A administração de um fármaco a uma área definida limita habitualmente os efeitos colaterais sistêmicos, porém é importante considerar essas toxicidades potenciais sempre que se administra um anestésico local.

Os anestésicos locais podem causar irritação local. O músculo esquelético parece ser muito sensível à irritação em decorrência da administração de anestésicos locais. Os níveis plasmáticos de creatinocinase apresentam-se elevados após a injeção intramuscular de AL, indicando lesão das células musculares. Esse efeito é habitualmente reversível, e a regeneração muscular é completa dentro de poucas semanas após a injeção.

Os anestésicos locais possuem efeitos complexos sobre a vasculatura periférica. Por exemplo, a lidocaína provoca inicialmente vasoconstrição; todavia, mais tarde, produz vasodilatação. Essas ações bifásicas podem ser atribuíveis a efeitos separados sobre o músculo liso vascular e sobre os nervos simpáticos que inervam as arteríolas de resistência. O músculo liso brônquico também é afetado de modo bifásico. No início, os anestésicos locais causam broncoconstrição; todavia, posteriormente, produzem relaxamento brônquico. O evento inicial pode refletir a liberação induzida pelo AL de íons cálcio das reservas intracelulares no citoplasma, enquanto o efeito mais tardio pode ser causado pela inibição dos canais de sódio e de cálcio da membrana plasmática pelo AL (ver adiante).

O efeito cardíaco dos AL consiste primariamente em reduzir a velocidade de condução do potencial de ação cardíaco. Os anestésicos locais podem atuar como agentes antiarrítmicos, em virtude de sua capacidade de prevenir a taquicardia ventricular e a fibrilação ventricular (trata-se de um exemplo de bloqueio

dependente do uso; ver anteriormente). Por exemplo, a lidocaína atua tanto como anestésico local quanto como antiarrítmico de classe I (ver Cap. 18). Os anestésicos locais também produzem uma redução da contratilidade cardíaca dependente da dose (efeito inotrópico negativo). O mecanismo desse efeito não está totalmente elucidado, mas pode ser produzido pela liberação lenta de cálcio do retículo sarcoplasmático mediada pelo AL, com conseqüente redução das reservas de cálcio disponíveis para impulsionar as contrações subseqüentes. Os AL também podem inibir diretamente os canais de cálcio na membrana plasmática. A combinação de redução das reservas intracelulares de cálcio e diminuição da entrada de cálcio leva a uma redução da contratilidade miocárdica.

Os anestésicos locais podem ter efeitos graves sobre o SNC. Os AL são moléculas anfipáticas pequenas, capazes de atravessar rapidamente a barreira hematoencefálica. Inicialmente, os AL produzem sinais de excitação do SNC, incluindo tremores, zumbido, calafrios, espasmos musculares e, algumas vezes, convulsões generalizadas. A excitação do SNC é seguida de depressão. Foi formulada a hipótese de que, inicialmente, os anestésicos locais bloqueiam seletivamente vias inibitórias no córtex cerebral, resultando na fase excitatória da toxicidade do SNC. À medida que as concentrações de AL aumentam no SNC, todas as vias neuronais — excitatórias, bem como inibitórias — são bloqueadas, resultando em depressão do SNC. Por fim, pode ocorrer morte por insuficiência respiratória.

A hipersensibilidade aos anestésicos locais é rara. Esse efeito adverso manifesta-se, habitualmente, na forma de dermatite alérgica ou asma. Ocorre hipersensibilidade induzida por AL quase exclusivamente com os AL de ligação éster. Por exemplo, um metabólito da procaína, o ácido para-aminobenzóico (PABA), é um alérgeno conhecido (bem como o agente ativo em muitos protetores solares).

AGENTES INDIVIDUAIS

Uma vez discutidas as propriedades gerais dos anestésicos locais, esta seção trata sucintamente dos anestésicos individuais de uso clínico atual, dando ênfase às diferenças na potência e meia-vida desses agentes.

Anestésicos Locais com Ligação Éster

Procaína

A **procaína** (Novocain®) é um AL com ligação éster de ação curta. Em virtude de sua baixa hidrofobicidade, a procaína é rapidamente removida do local de administração pela circulação, resultando em pouco seqüestro do fármaco no tecido local que circunda o nervo. Na corrente sangüínea, a procaína é rapidamente degradada por pseudocolinesterases plasmáticas, e os metabólitos são subseqüentemente excretados na urina. A baixa hidrofobicidade da procaína também resulta em sua rápida dissociação de seu sítio de ligação no canal de sódio, explicando a baixa potência desse agente.

O uso primário da procaína é restrito à anestesia infiltrativa e procedimentos dentários. Em certas ocasiões, é utilizada em bloqueios nervosos diagnósticos. A procaína é raramente utilizada para bloqueio de nervos periféricos devido à sua baixa potência, início lento e curta duração de ação. Entretanto, o homólogo da procaína de ação curta e rapidamente hidrolisado, a **2-cloroprocaína** (Nesacaine®), é popular como anestésico obstétrico, algumas vezes administrado como anestesia epidural logo antes do parto para controlar a dor.

Um dos metabólitos da procaína é o PABA, um composto necessário para a síntese de purina e de ácidos nucléicos de algumas bactérias. As sulfonamidas antibacterianas são análogos estruturais do PABA que inibem competitivamente a síntese de um metabólito essencial na biossíntese de folato (ver Cap. 31). O excesso de PABA pode reduzir a eficiência das sulfonamidas e, conseqüentemente, exacerbar as infecções bacterianas. Conforme assinalado anteriormente, o PABA é também um alérgeno.

Tetracaína

A **tetracaína** é um AL com ligação éster, de ação longa e altamente potente. Sua longa duração de ação resulta de sua elevada hidrofobicidade—possui um grupo butila ligado a seu grupo aromático—, permitindo a permanência do fármaco no tecido que circunda um nervo por um longo período. A hidrofobicidade da tetracaína também promove uma interação prolongada com o seu sítio de ligação no canal de sódio, determinando uma maior potência do que a da lidocaína e procaína. A tetracaína é utilizada principalmente na anestesia espinal e tópica. Seu metabolismo efetivo é lento, apesar do potencial de rápida hidrólise pelas esterases, visto que é liberada apenas gradualmente dos tecidos para a corrente sangüínea.

Cocaína

A **cocaína**, o protótipo e o único AL de ocorrência natural, possui uma ligação éster. Tem potência média (metade daquela da lidocaína) e duração média de ação. A estrutura da cocaína é ligeiramente incomum para os anestésicos locais. Sua amina terciária faz parte de uma estrutura cíclica complexa à qual está fixado um grupo éster secundário.

Os principais usos terapêuticos da cocaína são na anestesia oftálmica e como parte do anestésico tópico TAC (tetracaína, adrenalina, cocaína; ver anteriormente). À semelhança da prilocaína (ver adiante), a cocaína possui acentuada ação vasoconstritora, que resulta da inibição da captação de catecolaminas nas terminações sinápticas do sistema nervoso periférico e sistema nervoso central (ver Cap. 9). A inibição desse sistema de captação também constitui o mecanismo do potencial cardiotóxico pronunciado da cocaína e da "excitação" associada a seu uso. A cardiotoxicidade e a euforia limitam o valor da cocaína como anestésico local.

Anestésicos Locais com Ligação Amida

Lidocaína e Prilocaína

A **lidocaína**, o AL mais comumente utilizado e que foi administrado no caso de EM, é um fármaco com ligação amida de hidrofobicidade moderada. Sua ação possui início rápido e duração média (cerca de 1-2 horas), com potência moderada. A lidocaína apresenta dois grupos metila no anel aromático, que aumentam a sua hidrofobicidade em relação à procaína e que reduzem a sua velocidade de hidrólise.

A lidocaína possui um valor relativamente baixo de pKa, e uma grande fração do fármaco encontra-se presente na forma neutra em pH fisiológico. Isso resulta em rápida difusão da lidocaína através das membranas e em rápido bloqueio. A duração de ação da lidocaína baseia-se em dois fatores: a sua hidrofobicidade moderada e a ligação amida. A ligação amida impede a degradação do fármaco pelas esterases, e a hidrofobicidade permite ao fármaco permanecer próximo à área de administração (isto é, no tecido local) por muito tempo. A hidrofobicidade também permite que a lidocaína tenha uma ligação mais firme

do que procaína ao sítio de ligação dos AL no canal de sódio, aumentando a sua potência. Os efeitos vasoconstritores da epinefrina co-administrada podem estender significativamente a duração de ação da lidocaína.

A lidocaína é utilizada na anestesia infiltrativa, no bloqueio de nervos periféricos e na anestesia epidural, espinal e tópica. É também administrada como antiarrítmico de classe I. O mecanismo de ação antiarrítmica consiste no bloqueio dos canais de sódio nos miócitos cardíacos. Em virtude de seu metabolismo lento na circulação, a lidocaína é um agente antiarrítmico útil (ver Cap. 18). Os AL com ligação amida mais potente, como a bupivacaína, ligam-se muito firmemente aos canais de sódio cardíacos para atuarem como agentes antiarrítmicos úteis; esses fármacos causam bloqueio de condução ou taquiarritmias (ver adiante).

A lidocaína sofre metabolismo no fígado, onde é inicialmente N-desalquilada por enzimas do citocromo P450 (ver Cap. 4). Subseqüentemente, sofre hidrólise e hidroxilação. Os metabólitos da lidocaína possuem atividade anestésica apenas fraca.

Os efeitos tóxicos da lidocaína manifestam-se principalmente no SNC e no coração. Os efeitos adversos podem incluir sonolência, zumbido, espasmo muscular e até mesmo convulsões. Ocorrem depressão do SNC e cardiotoxicidade com níveis plasmáticos elevados do fármaco.

A **prilocaína** assemelha-se à lidocaína, exceto que possui atividade vasoconstritora, bem como atividade anestésica local. Como a prilocaína não exige a administração concomitante de epinefrina para prolongar a sua duração de ação, esse fármaco constitui uma boa escolha para pacientes nos quais a epinefrina está contra-indicada.

Bupivacaína

A **bupivacaína** é um AL com ligação amida de longa duração de ação. É altamente hidrofóbica (e, portanto, altamente potente) em decorrência de um grupo butila fixado ao nitrogênio terciário. A bupivacaína diluída, administrada como anestesia epidural, tem mais efeito sobre a nocicepção do que sobre a atividade locomotora. Essa propriedade, somada à longa duração de ação e à alta potência do fármaco, torna a bupivacaína útil no bloqueio espinal, epidural e de nervos periféricos, bem como na anestesia infiltrativa. A bupivacaína é metabolizada no fígado, onde sofre N-desalquilação por enzimas do citocromo P450. Tem sido amplamente utilizada em baixas concentrações para anestesia no trabalho de parto e no pós-operatório, visto que proporciona 2-3 horas de alívio da dor sem o bloqueio motor imobilizante. Entretanto, devido à sua cardiotoxicidade em concentrações mais altas, a bupivacaína não é mais utilizada com tanta freqüência para esses propósitos. (O fármaco bloqueia os canais de sódio do miócito cardíaco durante a sístole, porém é muito lento para dissociar-se durante a diástole. Em conseqüência, pode deflagrar arritmias através da promoção de vias de reentrada.)

Como a bupivacaína contém um centro quiral, ela ocorre numa mistura racêmica de enantiômeros R e enantiômeros S especulares. Os enantiômeros R e S possuem afinidades diferentes pelo canal de sódio e, conseqüentemente, diferentes efeitos cardiovasculares. O enantiômero S foi separado e comercializado como **levobupivacaína,** mais segura e menos cardiotóxica, assim como o seu correspondente estruturalmente homólogo, a **ropivacaína**.

Articaína

A **articaína** é um AL com ligação amida que foi aprovado para uso clínico nos Estados Unidos em 2000. Juntamente com a **prilocaína**, a articaína é singular entre os anestésicos locais, em virtude de seu grupo amina secundário. (Praticamente todos os outros AL possuem um grupo amina terciário.) A articaína também é estruturalmente singular, visto que contém um grupo éster ligado a um anel tiofeno; a presença do grupo éster significa que a articaína pode ser parcialmente metabolizada no plasma pelas colinesterases, assim como no fígado. O seu rápido metabolismo no plasma pode minimizar a toxicidade potencial da articaína. A articaína é atualmente utilizada em odontologia, mas poderá ter aplicações adicionais com a realização de mais estudos sobre as suas propriedades clínicas.

EMLA

A **EMLA** (Mistura Eutética de Anestésico Local) é uma combinação de lidocaína e prilocaína administrada topicamente como creme ou emplastro. A EMLA é clinicamente útil, visto que possui uma maior concentração de anestésico local por gota em contato com a pele do que as preparações tópicas convencionais. Mostra-se efetiva em diversas situações, incluindo função venosa, canulação arterial, punção lombar e procedimentos dentários, particularmente em crianças que têm pavor da dor das injeções.

■ Conclusão e Perspectivas Futuras

Os anestésicos locais são vitais para a prática da medicina e da cirurgia, visto que são capazes de produzir bloqueio regional da sensação da dor. Suas ações clínicas envolvem o bloqueio dos neurônios de dor, denominados nociceptores. Os nociceptores são neurônios aferentes cujos axônios são classificados em fibras Aδ ou C. Os anestésicos locais bloqueiam todos os tipos de fibras nervosas que percorrem os nervos periféricos, incluindo as fibras dos nociceptores, bloqueando os canais de sódio regulados por voltagem nas membranas neuronais. Os AL atuam sobre os canais de sódio a partir do lado citoplasmático da membrana.

Em geral, os anestésicos locais possuem um grupo aromático ligado a uma amina ionizável através de uma ligação éster ou amida. Essa estrutura é comum a quase todos os anestésicos locais e contribui para sua função. Tanto a hidrofobicidade, que é atribuível, em grande parte, ao anel aromático e seus substituintes, quanto a ionizabilidade (pKa) da amina determinam a potência dos AL e a cinética da ação anestésica local. As moléculas com valores de pKa de 8-10 (bases fracas) são as mais efetivas como anestésicos locais. A forma neutra pode atravessar as membranas, alcançando o sítio de ligação dos AL no canal de sódio, enquanto a forma protonada está disponível para ligar-se com alta afinidade ao sítio-alvo.

O canal de sódio ocorre em três estados: aberto, inativado e em repouso. Existem também várias formas "fechadas" transitórias entre os estados de repouso e aberto. Os anestésicos locais ligam-se fortemente às conformações fechada, aberta e inativada do canal de sódio. Essa ligação firme inibe o retorno do canal ao estado de repouso, prolonga o período refratário e inibe a transmissão de potenciais de ação.

Os anestésicos locais parecem ter efeitos além da inibição dos canais de sódio nas fibras nervosas. Alguns desses efeitos auxiliares representam uma promessa terapêutica e podem levar potencialmente a outras indicações dos AL. Por exemplo, foi relatado que os AL afetam a cicatrização de feridas, a trombose, a lesão cerebral induzida por hipoxia/isquemia e a hiperatividade brônquica. Os AL também estão sendo pesquisados para uso

no manejo da dor crônica e neuropática, como aquela observada em pacientes com neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, queimaduras, câncer e acidente vascular cerebral. O desenvolvimento de AL de ação ultralonga (cujos efeitos podem estender-se por vários dias) continua sendo investigado; esses estudos envolvem a alteração da estrutura dos AL em nível molecular, o uso de variedade de sistemas de liberação do fármaco e a descoberta de diferentes classes de bloqueadores do impulso neuronal.

O efeito potencial dos AL sobre a resposta inflamatória representa uma área muito interessante de pesquisa. Foi constatado que os AL inibem o recrutamento e a função dos granulócitos polimorfonucleares (PMN). Como os PMN não expressam canais de sódio, o mecanismo de inibição provavelmente difere do mecanismo de anestesia induzida pelos AL. Estudos preliminares verificaram que os AL afetam várias etapas da inflamação, incluindo a liberação de citocinas, a migração de PMN no local de lesão, e o seu acúmulo neste local e a liberação de radicais livres. No momento atual, estão sendo investigadas aplicações a doenças nas quais a resposta inflamatória é hiperativa — como a síndrome de angústia respiratória aguda (SARA), a doença intestinal inflamatória e o infarto do miocárdio e lesão de reperfusão.

■ *Leituras Sugeridas*

Cousins MJ, Bridenbaugh PO. *Neural blockade*. 3rd ed. New York: Lippincott-Raven; 1998. (*Texto detalhado mas de leitura agradável. Uma boa referência para os conceitos apresentados neste capítulo*.)

McLure HA, Rubin AP. Review of local anaesthetic agents. *Minerva Anestesiol* 2005;71:59–74. (*Discussão clara de conceitos gerais e agentes específicos*.)

Strichartz GR, Berde CB. Local anesthetics. In: Miller RD, et al, eds. *Miller's anesthesia*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. (*Resumo dos mecanismos e, principalmente, das aplicações clínicas dos anestésicos locais*.)

Ulbricht W. Sodium channel inactivation: molecular determinants and modulation. *Physiol Rev* 2005;85:1271–1301. (*Excelente revisão técnica*.)

Yanagidate F, Strichartz G. Local anesthetics. In: Stein C, ed. *Analgesia: handbook of experimental pharmacology*, vol. 177. Berlin: Springer-Verlag; 2006. (*Revisão detalhada e complexa para os leitores que desejam conhecimentos mais profundos sobre os anestésicos locais*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 10 Farmacologia dos Anestésicos Locais

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
ANESTÉSICOS LOCAIS COM LIGAÇÃO ÉSTER ***Mecanismo — Inibem os canais de sódio regulados por voltagem nas membranas excitáveis***				
Procaína **2-cloroprocaína**	Anestesia infiltrativa Anestesia obstétrica, administração epidural antes do parto (2-cloroprocaína)	*Parada cardíaca e hipotensão em conseqüência da absorção sistêmica excessiva, depressão ou excitação do SNC, parada respiratória* Dermatite de contato	Utilizar a anestesia epidural com extrema cautela em pacientes com doença neurológica, deformidades espinais, septicemia ou hipertensão grave	A hidrofobicidade da procaína permite a rápida remoção do fármaco do seu local de administração através da circulação, mas também é responsável pela sua baixa potência e meia-vida curta O excesso de PABA (metabólito da procaína) pode reduzir a eficiência das sulfonamidas
Tetracaína	Anestesia tópica Anestesia espinal	*Iguais aos da procaína* *Além disso, ceratoconjuntivite induzida pelo fármaco*	Infecção localizada no local necessário de aplicação tópica	A alta hidrofobicidade confere maior duração de ação e maior potência; a tetracaína é mais potente do que a lidocaína e a procaína Não injetar grandes doses em pacientes com bloqueio cardíaco
Cocaína	Anestésico local das mucosas e oftálmico Diagnóstico da pupila da síndrome de Horner	*Acelera a aterosclerose coronariana, taquicardia, convulsões* Depressão ou excitação do SNC, ansiedade	Hipersensibilidade a produtos contendo cocaína	Potência média (metade daquela da lidocaína), duração média de ação, acentuada ação vasoconstritora, cardiotóxica A cardiotoxicidade e a euforia limitam o valor da cocaína como anestésico local
ANESTÉSICOS LOCAIS COM LIGAÇÃO AMIDA ***Mecanismo — Inibem os canais de sódio regulados por voltagem nas membranas celulares excitáveis***				
Lidocaína	Anestesia infiltrativa Bloqueio de nervos periféricos Anestesia epidural, espinal e tópica Antiarrítmico de classe I	*Parada cardíaca e respiratória, arritmias, diminuição da contratilidade do miocárdio, metemoglobinemia, convulsões* Zumbido, tontura, parestesias, tremor, sonolência, hipotensão, irritação cutânea, obstipação	Hipersensibilidade a anestésicos locais com ligação amida Metemoglobinemia congênita ou idiopática	A lidocaína possui rápido início de ação, duração média de ação (cerca de 1-2 horas) e potência moderada, devido à sua hidrofobicidade moderada Pode ser necessária a administração concomitante de epinefrina para prolongar a sua duração de ação
Prilocaína	Anestesia infiltrativa dentária e bloqueio nervoso	*Iguais aos da lidocaína*	Iguais às da lidocaína	A prilocaína não necessita de epinefrina para prolongar a sua duração de ação, tornando-a uma boa escolha para pacientes nos quais a epinefrina está contra-indicada
Bupivacaína	Anestesia infiltrativa, regional, epidural e espinal Bloqueio nervoso simpático	*Iguais aos da lidocaína* *Além disso, cardiotoxicidade em concentrações mais altas*	Infecção no local necessário de anestesia espinal Contra-indicada para uso na anestesia espinal na presença de septicemia, hemorragia grave, choque ou arritmias, como bloqueio cardíaco completo	Altamente hidrofóbica, alta potência e longa duração de ação A sua cardiotoxicidade em concentrações mais altas limita o seu uso O enantiômero R e o enantiômero S possuem diferentes afinidades pelo canal de sódio e, conseqüentemente, diferentes efeitos cardiovasculares; o enantiômero S é a levobupivacaína; seu homólogo estrutural é a ropivacaína
Articaína	Anestesia dentária Anestesia epidural, espinal e regional	*Iguais aos da lidocaína*	Infecção no local de injeção (especialmente punção lombar) Choque	A aplicação clínica atual da articaína é, em grande parte, na odontologia
EMLA (mistura eutética de lidocaína e prilocaína)	Anestésico local tópico para a pele intacta normal, mucosas e procedimentos dentários	*Iguais aos da lidocaína*	Hipersensibilidade a anestésicos locais com ligação amida	Administração tópica como creme, *swab* ou emplastro Clinicamente útil, devido à maior concentração de anestésico local por gota em contato com o tecido do que as preparações tópicas convencionais

Princípios de Farmacologia do Sistema Nervoso Central

11

Farmacologia da Neurotransmissão GABAérgica e Glutamatérgica

Stuart A. Forman, Janet Chou, Gary R. Strichartz e Eng H. Lo

Introdução
Caso
Neurotransmissão GABAérgica e Glutamatérgica: Considerações Gerais
Fisiologia da Neurotransmissão GABAérgica
- Metabolismo do GABA
- Receptores de GABA
  - Receptores Ionotrópicos de GABA: $GABA_A$ e $GABA_C$
  - Receptores Metabotrópicos de GABA: $GABA_B$

Classes e Agentes Farmacológicos que Afetam a Neurotransmissão GABAérgica
- Inibidores do Metabolismo do GABA
- Agonistas e Antagonistas dos Receptores $GABA_A$
- Moduladores dos Receptores $GABA_A$
  - Benzodiazepínicos
  - Barbitúricos
  - Etomidato, Propofol e Alfaxalona
- Agonistas e Antagonistas dos Receptores $GABA_B$
- Usos de Drogas sem Prescrição que Alteram a Fisiologia do GABA
  - Etanol
  - Hidrato de Cloral e Flunitrazepam

Fisiologia da Neurotransmissão Glutamatérgica
- Metabolismo do Glutamato
- Receptores de Glutamato
  - Receptores Ionotrópicos de Glutamato
  - Receptores Metabotrópicos de Glutamato

Fisiopatologia e Farmacologia da Neurotransmissão Glutamatérgica
- Doenças Neurodegenerativas
- Acidente Vascular Cerebral e Traumatismo
- Hiperalgesia
- Epilepsia

Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Os neurotransmissores inibitórios e excitatórios regulam uma série diversificada de processos do comportamento, incluindo sono, aprendizagem, memória e sensação da dor. Os neurotransmissores inibitórios e excitatórios também estão implicados em diversos processos patológicos, como a epilepsia e a neurotoxicidade. As interações entre os canais iônicos, os receptores que regulam esses canais e os neurotransmissores de aminoácidos no sistema nervoso central (SNC) constituem a base molecular desses processos. Este capítulo irá discutir a fisiologia, a fisiopatologia e a farmacologia dos dois sistemas mais importantes de neurotransmissão de aminoácidos no SNC, que envolvem o **ácido γ-aminobutírico (GABA)** e o **glutamato**.

■ Caso

S.B., um homem de 70 anos de idade, está apresentando transtorno do sono. Lembra então que a sua irmã está tomando fenobarbital sob prescrição médica, um barbitúrico para controlar suas crises epilépticas, e que os barbitúricos também são algumas vezes prescritos como soníferos. Decide tomar apenas "alguns comprimidos" com uma pequena quantidade de álcool para ajudá-lo a dormir. Pouco depois, o Sr. B é levado às pressas ao departamento de emergência quando a irmã percebe que ele não apresentava quase nenhuma reação. Ao ser examinado, observa-se uma dificuldade em despertar o paciente, que também apresenta disartria, com marcha instável e redução da atenção e da memória. A freqüência respiratória é de cerca de seis respirações superficiais por minuto. A seguir, o Sr. B é intubado para protegê-lo de uma possível aspiração do conteúdo gástrico. Administra-se carvão ativado através de uma sonda nasogástrica para limitar qualquer absorção adicional de fenobarbital. O Sr. B recebe também bicarbonato de sódio por via intravenosa para alcalinizar a urina até um pH de 7,5, com o objetivo de facilitar a excreção renal do fármaco. Três dias depois, o Sr. B está suficientemente recuperado para retornar à sua casa.

QUESTÕES

- **1.** De que maneira os barbitúricos atuam para controlar as crises epilépticas e induzir o sono?
- **2.** Como a idade do paciente afeta o grau de depressão do SNC causada pelos barbitúricos?
- **3.** Qual a interação entre barbitúricos e etanol que resulta em profunda depressão do SNC e respiratória?
- **4.** Quais os sinais de intoxicação por barbitúricos, e como esses sinais são explicados pelo mecanismo de ação desses fármacos?

Fig. 11.1 Efeitos de neurotransmissores inibitórios e excitatórios sobre as condutâncias iônicas. A. Os neurotransmissores inibitórios hiperpolarizam as membranas ao induzir uma corrente de saída efetiva, ao promover um influxo de ânions (por exemplo, abertura de um canal de Cl^-) ou um efluxo de cátions (por exemplo, abertura de um canal de K^+). A abertura dos canais de cloreto ou de potássio também diminui a resistência da membrana e, portanto, reduz a resposta ΔV_m a correntes excitatórias. A diminuição da resistência da membrana resulta em menor responsividade (isto é, menor alteração de V_m por mudança na corrente), visto que $\Delta V_m = \Delta i_m \times r_m$, onde V_m é o potencial de membrana, i_m é a corrente excitatória e r_m é a resistência da membrana. **B.** Os neurotransmissores excitatórios despolarizam as membranas ao induzir uma corrente de entrada efetiva, ao aumentar a corrente de entrada (por exemplo, abertura de um canal de Na^+) ou ao reduzir a corrente de saída (por exemplo, fechamento de um canal de K^+). O fechamento dos canais de potássio também aumenta a resistência da membrana em repouso e torna a célula mais responsiva a correntes pós-sinápticas excitatórias.

NEUROTRANSMISSÃO GABAÉRGICA E GLUTAMATÉRGICA: CONSIDERAÇÕES GERAIS

O SNC apresenta altas concentrações de determinados aminoácidos que se ligam a receptores pós-sinápticos, atuando, assim, como neurotransmissores inibitórios ou excitatórios. Das duas classes principais de aminoácidos neuroativos, o **ácido γ-aminobutírico** (**GABA**) é o principal aminoácido inibitório, enquanto o **glutamato** é o principal aminoácido excitatório.

Os neurotransmissores de aminoácidos produzem respostas inibitórias ou excitatórias através de uma alteração na condutância de um ou mais canais iônicos seletivos. Os neurotransmissores inibitórios deflagram uma corrente de saída seletiva. Por exemplo, os neurotransmissores inibitórios podem abrir os canais de K^+ ou os canais de Cl^- para induzir o efluxo de K^+ ou o influxo de Cl^-, respectivamente. Ambos os tipos de movimento de íons—a perda de cátions intracelulares ou o ganho de ânions intracelulares—resultam em hiperpolarização da membrana e diminuição da resistência da membrana (Fig. 11.1).

Por outro lado, um neurotransmissor excitatório pode abrir um canal específico de cátions, como o canal de sódio, causando, dessa maneira, um influxo efetivo de íons sódio que despolariza a membrana. Alternativamente, pode-se observar uma resposta excitatória (despolarizante) quando um neurotransmissor induz o fechamento de "canais de extravasamento" de potássio para reduzir o fluxo de saída de íons potássio (ver Cap. 6). Observe que, em ambos os exemplos apresentados, os neurotransmissores excitatórios de aminoácidos produzem uma corrente efetiva de entrada.

Os agentes farmacológicos que modulam a neurotransmissão GABAérgica, incluindo os **benzodiazepínicos** e os **barbitúricos**, formam classes de fármacos de grande importância clínica. Em contrapartida, os agentes farmacológicos cujo alvo consiste na neurotransmissão glutamatérgica ainda continuam, em grande parte, experimentais. Por conseguinte, a maior parte da discussão irá enfocar a fisiologia e a farmacologia GABAérgicas, enquanto a fisiopatologia e a farmacologia da neurotransmissão glutamatérgica são consideradas no final do capítulo.

FISIOLOGIA DA NEUROTRANSMISSÃO GABAÉRGICA

O GABA atua como principal neurotransmissor inibitório no SNC dos mamíferos. As membranas celulares da maioria dos neurônios e astrócitos do SNC de vertebrados expressam receptores de GABA, que diminuem a excitabilidade neuronal através de vários tipos de mecanismos. Em virtude de sua distribuição disseminada, os receptores de GABA influenciam muitos circuitos e funções neurais. Os fármacos que modulam os receptores de GABA afetam a reatividade e a atenção, a

formação da memória, a ansiedade, o sono e o tônus muscular. A modulação da sinalização GABA também constitui um mecanismo importante para o tratamento da hiperatividade neuronal focal ou disseminada na epilepsia.

METABOLISMO DO GABA

A síntese de GABA é mediada pela **descarboxilase do ácido glutâmico** (**GAD**), que catalisa a descarboxilação do glutamato a GABA nas terminações nervosas GABAérgicas (Fig. 11.2A). Por conseguinte, a quantidade de GABA presente no tecido cerebral correlaciona-se com a quantidade de GAD funcional. A GAD necessita de fosfato de piridoxal (vitamina B_6) como co-fator. O GABA é acondicionado em vesículas pré-sinápticas por um transportador (**VGAT**), que é o mesmo transportador expresso nas terminações nervosas que liberam glicina, outro neurotransmissor inibitório. Em resposta a um potencial de ação, ocorre liberação de GABA na fenda sináptica por fusão das vesículas contendo GABA com a membrana pré-sináptica.

O término da ação do GABA na sinapse depende de sua remoção do espaço extracelular. Os neurônios e a glia captam o GABA através de **transportadores de GABA** (**GAT**) específicos. Foram identificados quatro GAT, os GAT-1 até GAT-4, exibindo, cada um deles, uma distribuição característica no SNC. No interior das células, a enzima mitocondrial amplamente distribuída, a **GABA-transaminase** (**GABA-T**), catalisa a conversão do GABA em semi-aldeído succínico (SSA), que é oxidado subseqüentemente a ácido succínico pela SSA desidrogenase, entrando, a seguir, no ciclo de Krebs, onde é transformado em α-cetoglutarato. A seguir, a GABA-T regenera glutamato a partir de α-cetoglutarato (Fig. 11.2A).

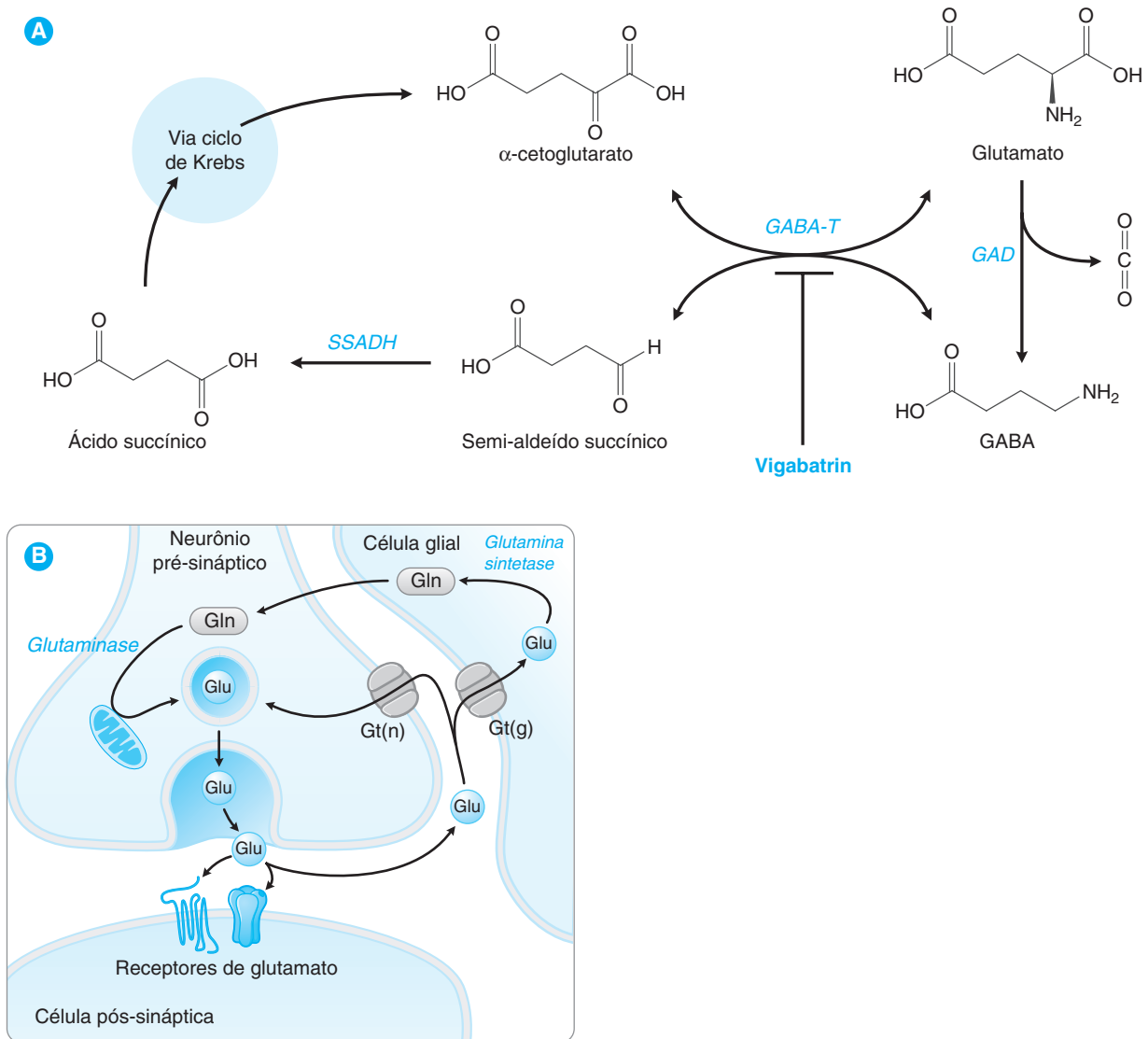



Fig. 11.2 Síntese e metabolismo do glutamato e do GABA. **A.** A síntese e o metabolismo do glutamato estão entrelaçados com a síntese e o metabolismo do GABA. Em uma via de síntese do glutamato, o α-cetoglutarato produzido pelo ciclo de Krebs atua como substrato para a enzima GABA transaminase (GABA-T), que transamina de modo redutivo o α-cetoglutarato intraneuronal a glutamato. A mesma enzima também converte o GABA em semialdeído succínico. Alternativamente, o glutamato é convertido em GABA pela enzima descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), transformando o principal neurotransmissor excitatório no principal transmissor inibitório. A GABA-T é irreversivelmente inibida pelo vigabatrin; através do bloqueio da conversão do GABA em semi-aldeído succínico, esse fármaco aumenta a quantidade disponível de GABA para liberação nas sinapses inibitórias. *GABA-T:* GABA transaminase; *SSADH:* desidrogenase do semi-aldeído succínico; *GAD:* descarboxilase do ácido glutâmico. **B.** Os transportadores de glutamato presentes nos neurônios [Gt(n)] e nas células gliais [Gt(g)] seqüestram o glutamato (Glu) da fenda sináptica para suas respectivas células. Na célula glial, a enzima glutamina sintetase transforma o glutamato em glutamina (Gln). A seguir, a glutamina é transferida para o neurônio, que a converte novamente em glutamato através da glutaminase associada às mitocôndrias.

RECEPTORES DE GABA

O GABA medeia seus efeitos neurofisiológicos através de sua ligação a receptores de GABA. Existem dois tipos de receptores de GABA. Os receptores de **GABA ionotrópicos** (**$GABA_A$** e **$GABA_C$**) consistem em proteínas de membrana de múltiplas subunidades que se ligam ao GABA e que abrem um canal iônico de cloreto intrínseco. Os **receptores de GABA metabotrópicos** (**$GABA_B$**) são receptores heterodiméricos acoplados à proteína G que afetam as correntes iônicas neuronais através de segundos mensageiros.

Receptores Ionotrópicos de GABA: $GABA_A$ e $GABA_C$

Os receptores de GABA mais abundantes no SNC consistem nos receptores ionotrópicos **$GABA_A$**, que são membros da superfamília de canais iônicos regulados por neurotransmissores rápidos, incluindo os receptores nicotínicos periféricos e neuronais de acetilcolina (nAChR), os receptores de serotonina tipo 3A/B ($5HT_{3A/B}$) e os receptores de glicina. A exemplo de outros membros dessa superfamília, os receptores $GABA_A$ são glicoproteínas transmembrana pentaméricas organizadas para formar um poro iônico central circundado por cinco subunidades, tendo, cada uma delas, quatro domínios que atravessam a membrana (Fig. 11.3A). Na atualidade, já foram identificadas 16 subunidades diferentes do receptor $GABA_A$ (α1-6, β1-3, γ1-3, δ, ϵ, π, θ). O número de canais iônicos pentaméricos formados pelas possíveis combinações das 16 subunidades é muito grande, porém foram identificadas apenas cerca de 20 combinações diferentes de subunidades nos receptores $GABA_A$ nativos. É importante assinalar que os receptores que contêm diferentes combinações de subunidades exibem distribuições distintas nos níveis celular e tecidual, e há cada vez mais evidências de que diferentes subtipos de receptores $GABA_A$ desempenham papéis distintos em circuitos neurais específicos. Os receptores $GABA_A$ sinápticos consistem, em sua maioria, em duas subunidades α, duas subunidades β e uma subunidade γ. Foram também identificados receptores $GABA_A$ "extra-sinápticos" em dendritos, axônios e corpos celulares neuronais. Com freqüência, esses receptores contêm subunidades δ ou ϵ em lugar de uma subunidade γ.

As cinco subunidades dos receptores $GABA_A$ circundam um poro iônico central seletivo para o cloreto, que se abre na presença de GABA. O GABA e outros agonistas ligam-se a dois sítios, que estão localizados em porções extracelulares do complexo receptor–canal, na interface entre as subunidades α e β. Os receptores $GABA_A$ também contêm vários sítios moduladores, onde ocorre ligação de outros ligantes endógenos e/ou fármacos (Fig. 11.3B). Em muitos casos, a presença desses sítios e o impacto da ligação do ligante dependem da composição de subunidades do receptor.

A ligação de duas moléculas de GABA, uma a cada um dos sítios agonistas do receptor, é seguida de ativação do canal-receptor $GABA_A$ (Fig. 11.3). As **correntes inibitórias pós-sinápticas** (CIPS) rápidas consistem em respostas ativadas por surtos muito breves (de alta freqüência) de liberação de GABA nas sinapses. A captação pelo GAT remove o GABA da sinapse em menos de 1 ms, enquanto as CIPS desativam em cerca de 11–20 ms, uma velocidade determinada tanto pelo fechamento do canal iônico do receptor $GABA_A$ quanto pela dissociação do GABA de seu receptor. A ocupação prolongada dos sítios agonistas pelo GABA também leva a uma **dessensibilização** do receptor $GABA_A$, uma transição para um estado inativo ligado ao agonista (Fig. 11.4). Durante o disparo do surto (ou "disparo fásico"), a membrana nervosa pré-sináptica libera "quanta" (~1 mM) de GABA por exocitose das vesículas sinápticas, resultando em **potenciais inibitórios pós-sinápticos** (**PIPS**) de grande amplitude. O GABA em baixos níveis também pode produzir uma corrente inibitória basal em muitos neurônios. Estudos recentes sugerem que as correntes inibitórias basais são causadas por receptores $GABA_A$ extra-sinápticos, que são

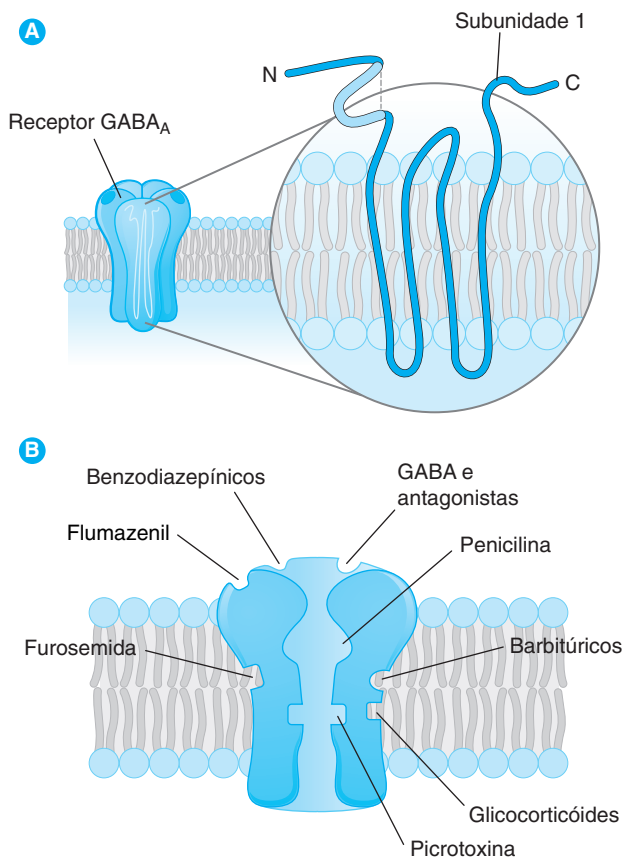



Fig. 11.3 Representação esquemática do receptor $GABA_A$. A. Estrutura pentamérica do receptor $GABA_A$. Cada receptor é constituído de cinco subunidades, e cada subunidade pertence a um de três subtipos predominantes: α, β ou γ. A ativação exige a ligação de duas moléculas de GABA ao receptor, uma a cada uma das duas subunidades α. Cada subunidade do receptor $GABA_A$ possui quatro regiões que atravessam a membrana e uma alça de cisteína no domínio N-terminal extracelular (*indicado pela linha tracejada*). **B.** Principais sítios de ligação no receptor $GABA_A$. Embora haja evidências indiretas sobre a localização de muitos dos sítios de ligação de fármacos que estão esquematicamente indicados nesse diagrama, a localização definitiva desses sítios ainda precisa ser estabelecida.

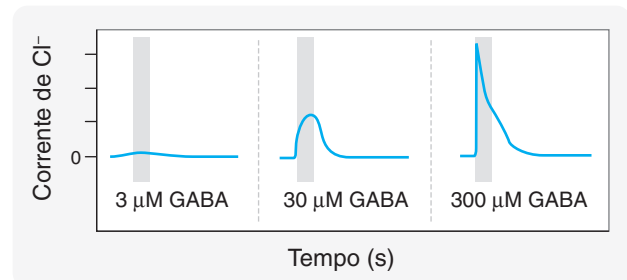



Fig. 11.4 Efeitos do GABA sobre a condutância do cloreto mediada por $GABA_A$. O GABA em concentrações crescentes induz maiores correntes de Cl^- e uma dessensibilização mais rápida do receptor. Este último fenômeno pode ser observado na forma de um rápido declínio a partir do pico de corrente durante uma exposição contínua a 300 μM de GABA (**painel da direita**). Em cada painel, a barra sombreada indica o tempo durante o qual foi aplicado o GABA.

ativados por baixas concentrações micromolares de GABA, que se difundem no líquido cefalorraquidiano e nos espaços intersticiais.

Como a concentração interna de cloreto $[Cl^-]_i$ de neurônios maduros é mais baixa que a do Cl^- extracelular, a ativação dos canais seletivos de cloreto (condutância crescente) desvia a voltagem transmembrana neuronal para o potencial de equilíbrio do Cl^- ($E_{Cl} \sim -70$ mV). Esse fluxo de Cl^- *hiperpolariza* ou estabiliza a célula pós-sináptica próximo a seu potencial de membrana em repouso normal ($V_m \sim -65$ mV), reduzindo a probabilidade de que estímulos excitatórios possam iniciar potenciais de ação. Os canais de Cl^- abertos atenuam a mudança de potencial de membrana produzida por correntes sinápticas excitatórias, um efeito denominado ***shunting***. Esse processo fornece a explicação molecular para os efeitos inibitórios da sinalização do GABA através dos receptores $GABA_A$.

Certas moléculas endógenas modulam de modo alostérico a atividade dos receptores $GABA_A$. O metabolismo dessas moléculas no cérebro produz **neuroesteróides**, como a pregnenolona, a desidroepiandrosterona (DHEA), a 5α-diidrodesoxicorticosterona (DHDOC), a 5α-tetraidrodesoxicorticosterona (THDOC) e a alopregnanolona. Em lugar de atuar através de receptores nucleares, como o fazem muitos hormônios esteróides, esses compostos alteram a função dos receptores $GABA_A$ através de sua ligação a sítios alostéricos na proteína do receptor, produzindo aumento na ativação do receptor $GABA_A$. Acredita-se que a DHDOC e a THDOC modulam a atividade cerebral durante o estresse. As variações menstruais da alopregnanolona, um metabólito da progesterona, contribuem para epilepsia perimenstrual (catamenial). A sulfatação da pregnenolona e da DHEA resulta em neuroesteróides que inibem os receptores $GABA_A$. Outra substância endógena que intensifica a atividade dos receptores $GABA_A$ é a **oleamida**, uma amida de ácido graxo encontrada no líquido cefalorraquidiano de animais com privação do sono. A injeção de oleamida em animais normais induz o sono, em parte através da potencialização dos receptores $GABA_A$.

Outro grupo de receptores ionotrópicos de GABA, **$GABA_C$**, é formado por três subunidades que não são encontradas nos receptores $GABA_A$ (ρ1-3). Os receptores $GABA_C$ também são canais pentaméricos de cloreto regulados por ligantes, cuja distribuição no SNC é restrita. Esses receptores estão principalmente expressos na retina. Os receptores $GABA_C$ exibem propriedades farmacológicas distintas, que diferem daquelas da maioria dos receptores $GABA_A$. No momento atual, não existe nenhum fármaco disponível dirigido para os receptores $GABA_C$.

Receptores Metabotrópicos de GABA: $GABA_B$

Os receptores **$GABA_B$** são receptores acoplados à proteína G (Fig. 11.5). Os receptores $GABA_B$ são expressos em concentrações mais baixas que os receptores $GABA_A$, principalmente na medula espinal. Os receptores $GABA_B$ atuam como heterodímeros de subunidades $GABA_{B1}$ e $GABA_{B2}$. O receptor $GABA_B$ interage com proteínas G heterotriméricas contendo $G_{\alpha i}$ e $G_{\alpha o}$, que inibem a adenilil ciclase, ativam os canais iônicos de K^+ e inibem os canais de Ca^{2+} regulados por voltagem. Nas sinapses GABAérgicas, os receptores $GABA_B$ são expressos em nível tanto pré-sináptico quanto pós-sináptico. Os "auto-receptores" pré-sinápticos modulam a liberação do neurotransmissor ao reduzir o influxo de Ca^{2+}, enquanto os receptores $GABA_B$ pós-sinápticos produzem PIPS lentos, através da ativação dos canais de K^+ ativados por proteína G (GIRKS). As taxas mais lentas de ativação e de desativação das correntes de $GABA_B$, em comparação com aquelas de $GABA_A$, parecem ser devidas ao mecanismo de transdução de sinais de segundos mensageiros relativamente lento.

A ativação dos canais de K^+ pela $G_{\alpha i}$ e $G_{\alpha o}$ inibe a descarga neuronal, visto que o K^+ possui um potencial de equilíbrio próximo a 70 mV. Por conseguinte, o aumento da condutância do K^+, à semelhança da condutância aumentada de Cl^-, impulsiona a voltagem transmembrana neuronal para potenciais de "repouso", que reduzem a freqüência de iniciação de potenciais de ação, e também desvia correntes excitatórias.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS QUE AFETAM A NEUROTRANSMISSÃO GABAÉRGICA

Os agentes farmacológicos que atuam sobre a neurotransmissão GABAérgica afetam o metabolismo do GABA ou a atividade de seu receptor. Os agentes farmacológicos que afetam a neurotransmissão GABAérgica atuam, em sua maioria, sobre o receptor $GABA_A$ ionotrópico. Os receptores $GABA_A$ são regulados por diversas classes de fármacos, que interagem com os sítios de ligação do GABA ou com sítios alostéricos (Fig. 11.3). Os agentes terapêuticos que ativam os receptores $GABA_A$ são utilizados para sedação, ansiólise, hipnose, neuroproteção após acidente vascular cerebral ou traumatismo cranioencefálico e controle da epilepsia. Vários outros agentes são utilizados para fins puramente experimentais (Quadro 11.1).

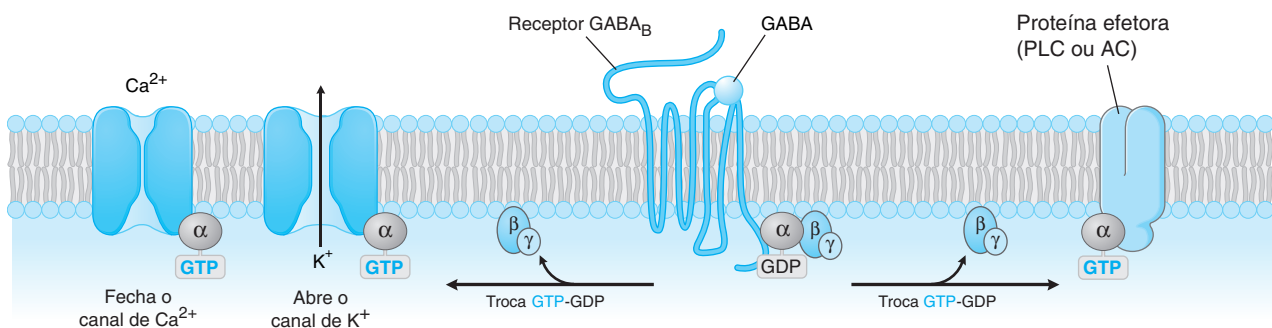



Fig. 11.5 Sinalização distal do receptor $GABA_B$. Os receptores $GABA_B$ ativam proteínas G que estão acopladas diretamente aos canais de K^+ ou de Ca^{2+} (*seta para a esquerda*) ou ligadas a sistemas de segundos mensageiros, como a adenilil ciclase (AC) ou a fosfolipase C (PLC) (*seta para a direita*). O efluxo aumentado de K^+ resulta em potenciais inibitórios pós-sinápticos lentos e de longa duração. O influxo reduzido de Ca^{2+} pode permitir a inibição da liberação pré-sináptica de neurotransmissor por auto-receptores $GABA_B$.

QUADRO 11.1 Lista Parcial de Agentes que Modulam a Transmissão GABAérgica

CLASSE DE FÁRMACOS	MECANISMO SUPOSTO	EFEITOS
Síntese de GABA		
Alilglicina	Inibe a descarboxilase do ácido glutâmico	Convulsivante
Isoniazida	Inibe a piridoxal cinase (efeito antivitamina B_6)	Convulsivante em altas doses
Liberação de GABA		
Toxina tetânica	Inibe a liberação de GABA e de glicina	Convulsivante
Metabolismo do GABA		
Tiagabina	Inibe a GAT-1	Anticonvulsivante
Vigabatrin	Inibe a GABA transaminase	Anticonvulsivante
Agonistas dos Receptores $GABA_A$		
Muscimol	Agonista dos receptores $GABA_A$	Imita a psicose
Gaboxadol	Agonista dos receptores $GABA_A$	Anticonvulsivante
Antagonistas dos Receptores $GABA_A$		
Bicuculina	Antagonista competitivo	Convulsivante
Gabazina		
Picrotoxina	Antagonista não-competitivo, bloqueador dos poros, provoca oclusão do canal de cloreto	Convulsivante
Moduladores dos Receptores $GABA_A$		
Benzodiazepínicos	Potencializam a ligação do GABA	Anticonvulsivantes, ansiolíticos
Barbitúricos	Aumentam a eficácia do GABA, agonistas fracos	Anticonvulsivantes, anestésicos
Agonistas dos Receptores de $GABA_B$		
Baclofen	Agonista dos receptores $GABA_B$	Relaxante muscular

INIBIDORES DO METABOLISMO DO GABA

A **tiagabina** é um inibidor competitivo dos transportadores de GABA nos neurônios e na glia, onde pode atuar seletivamente sobre o GAT-1. A principal indicação clínica da tiagabina consiste no tratamento da epilepsia. Ao inibir a recaptação de GABA, a tiagabina aumenta as concentrações de GABA tanto sinápticas quanto extra-sinápticas. O resultado consiste em agonismo inespecífico dos receptores ionotrópicos e metabotrópicos de GABA, sendo os principais efeitos observados nos receptores $GABA_A$.

A tiagabina é uma medicação oral de rápida absorção, com biodisponibilidade de 90%. Liga-se altamente às proteínas. O metabolismo é hepático, primariamente através da CYP3A4. A tiagabina não induz as enzimas do citocromo P450, porém o seu metabolismo é influenciado pelo uso concomitante de indutores ou inibidores da CYP3A4. Os efeitos adversos da tiagabina são aqueles produzidos por uma alta atividade do GABA, incluindo confusão, sedação, amnésia e ataxia. A tiagabina potencializa a ação dos moduladores dos receptores $GABA_A$, como o etanol, os benzodiazepínicos e os barbitúricos.

O **γ-vinil GABA (vigabatrin)** é um "inibidor suicida" da GABA transaminase (GABA-T, ver Fig. 11.2). A administração desse fármaco bloqueia a conversão do GABA em semi-aldeído succínico, resultando em concentrações intracelulares elevadas de GABA e aumento da liberação sináptica de GABA. A exemplo da tiagabina, o aumento da função dos receptores GABA pelo γ-vinil GABA não é seletivo, visto que as concentrações de GABA estão aumentadas sempre que ocorre liberação de GABA, incluindo na retina.

O γ-vinil GABA é utilizado no tratamento da epilepsia e está sendo investigado para o tratamento da adicção de drogas, transtorno do pânico e transtorno obsessivo-compulsivo. Os efeitos adversos do γ-vinil GABA consistem em sonolência, confusão e cefaléia. Foi relatado que o fármaco provoca defeitos bilaterais dos campos visuais associados a atrofia difusa irreversível da camada periférica de fibras nervosas da retina. Esse efeito adverso parece resultar do acúmulo do fármaco nos nervos retinianos.

AGONISTAS E ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES $GABA_A$

Os agonistas como o **muscimol** e o **gaboxadol** ativam o receptor $GABA_A$ através de sua ligação direta ao sítio de ligação do GABA. O muscimol, derivado de cogumelos alucinogênicos da espécie *Amanita muscaria*, é um agonista integral em muitos subtipos de receptores $GABA_A$. É utilizado primariamente como instrumento de pesquisa. O muscimol purificado (bem como outros agonistas dos receptores $GABA_A$) não provoca alucinações, que são provavelmente causadas por outros fatores presentes em *Amanita muscaria*. O gaboxadol em altas concentrações é um agonista parcial nos receptores $GABA_A$ sinápticos; em baixas concentrações, o gaboxadol ativa seletivamente os receptores extra-sinápticos que contêm as subunidades α4, β3 e δ. O gaboxadol foi inicialmente aprovado para o tratamento da epilepsia e da ansiedade, porém a sua administração em doses terapêuticas foi associada a ataxia e sedação. As doses mais baixas de gaboxadol que ativam os receptores extra-sinápticos induzem sono de ondas lentas em animais de laboratório, e existem estudos clínicos em seres humanos em andamento para o tratamento da insônia. As vantagens potenciais, porém ainda não comprovadas, do gaboxadol em baixas doses para

o tratamento da insônia incluem menor potencial de desenvolvimento de tolerância e menos interações com os benzodiazepínicos e o álcool, que atuam em diferentes subtipos de receptores $GABA_A$.

A **bicuculina** e a **gabazina** são antagonistas competitivos que se ligam aos sítios do GABA nos receptores $GABA_A$. A **picrotoxina**, derivada de uma planta venenosa, é um inibidor não-competitivo dos receptores $GABA_A$. Todos esses antagonistas do $GABA_A$ produzem convulsões epilépticas e são utilizados exclusivamente para pesquisa.

MODULADORES DOS RECEPTORES $GABA_A$

Os benzodiazepínicos e os barbitúricos são moduladores dos receptores $GABA_A$ que atuam em sítios de ligação alostéricos, aumentando a neurotransmissão GABAérgica. Os **benzodiazepínicos** possuem efeitos sedativos, hipnóticos, miorrelaxantes, amnésicos e ansiolíticos. Em altas doses, os benzodiazepínicos podem causar hipnose e estupor. Entretanto, quando administrados como única medicação, esses fármacos raramente provocam depressão fatal do SNC. Os **barbitúricos** constituem um grande grupo de fármacos introduzidos pela primeira vez na metade do século vinte e que continuam sendo utilizados para o controle da epilepsia, como agentes indutores de anestesia geral e para o controle da hipertensão intracraniana.

Benzodiazepínicos

Os **benzodiazepínicos** são fármacos de alta afinidade e altamente seletivos, que se ligam a um único sítio dos receptores $GABA_A$ contendo as subunidades α1, α2, α3 ou α5 e uma subunidade γ. Os benzodiazepínicos atuam como moduladores alostéricos positivos, potencializando a regulação dos canais na presença de GABA (Fig. 11.6). Os benzodiazepínicos não ativam diretamente os receptores $GABA_A$ nativos na ausência de GABA, porém ativam efetivamente certos receptores mutantes, indicando que atuam como **agonistas alostéricos fracos** (Fig. 11.7). Esse mecanismo é compatível com a localização conhecida do sítio de ligação dos benzodiazepínicos na interface entre os domínios externos das subunidades α e γ. Esse sítio é um homólogo estrutural dos dois sítios agonistas do GABA nas interfaces entre as subunidades β e α. Os benzodiazepínicos aumentam a *freqüência* de abertura dos canais na presença de baixas concentrações de GABA. Em concentrações de GABA semelhantes àquelas observadas nas sinapses, a *desativação do receptor é prolongada*, indicando aumento da ligação do GABA e/ou probabilidade aumentada de abertura do canal. O conseqüente influxo aumentado de Cl^- provoca hiperpolarização da membrana e diminui a excitabilidade neuronal.

Em estudos de dose–resposta de GABA, foi constatado que os benzodiazepínicos deslocam a curva de resposta para a esquerda, aumentando a potência aparente do GABA em até três vezes (Fig. 11.6B). Trata-se de um efeito alostérico menor do que aquele produzido por outros moduladores, como anestésicos gerais (ver etomidato, adiante). Por conseguinte, a eficácia limitada dos benzodiazepínicos está associada a uma redução do potencial de *overdose* fatal. Entretanto, a margem de segurança diminui quando os benzodiazepínicos são administrados em associação com outros sedativos/hipnóticos.

Aplicações Clínicas

Os benzodiazepínicos são utilizados como ansiolíticos, sedativos, antiepilépticos e relaxantes musculares, bem como para o tratamento dos sintomas de abstinência do etanol (Quadro 11.2). Os benzodiazepínicos exercem um efeito ansiolítico através da inibição das sinapses no sistema límbico, uma região do SNC que controla o comportamento emocional e que se caracteriza por uma elevada densidade de receptores $GABA_A$. Os benzodiazepínicos, como o **diazepam** e o **alprazolam**, são utilizados para aliviar a ansiedade grave e crônica, bem como a

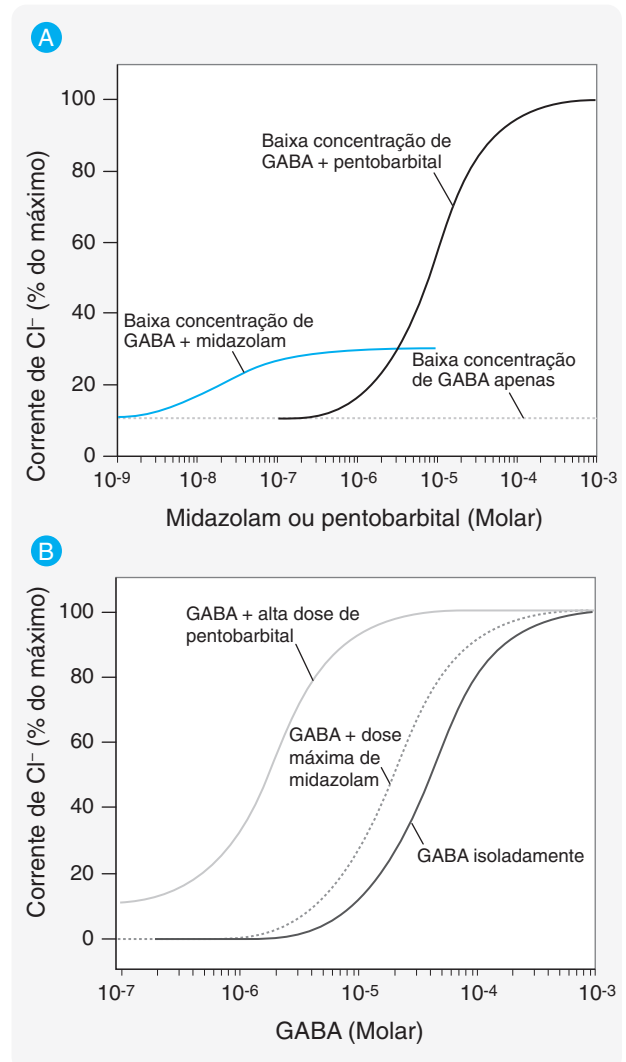



Fig. 11.6 Efeitos dos benzodiazepínicos e dos barbitúricos sobre a atividade dos receptores $GABA_A$. A. Tanto os benzodiazepínicos quanto os barbitúricos aumentam a ativação dos receptores $GABA_A$ (medida experimentalmente pela corrente de Cl^-), porém com potência e eficácia diferentes. O midazolam (um benzodiazepínico) na concentração de 1 μM, aumenta em quase três vezes a corrente evocada por 10 μM de GABA. Em contrapartida, o barbitúrico anestésico pentobarbital aumenta a corrente evocada por 10 μM de GABA em grau muito maior (próximo ao da resposta GABA máxima), porém seu efeito máximo exige concentrações superiores a 100 μM. Por conseguinte, os benzodiazepínicos como o midazolam são moduladores de alta potência e baixa eficácia da atividade dos receptores $GABA_A$, enquanto os barbitúricos como o fenobarbital são moduladores de baixa potência e alta eficácia. **B.** Outra maneira de comparar a eficácia dos benzodiazepínicos e dos barbitúricos consiste em medir o grau com que esses fármacos aumentam a sensibilidade dos receptores $GABA_A$ ao GABA. O midazolam, em concentrações efetivas máximas, desloca modestamente a curva de concentração de GABA–resposta para a esquerda, reduzindo a EC_{50} do GABA em cerca de duas vezes. Em contrapartida, o pentobarbital em altas doses produz um desvio muito maior para a esquerda, reduzindo a EC_{50} do GABA em cerca de 20 vezes. O pentobarbital em altas concentrações também ativa diretamente os receptores $GABA_A$, mesmo na ausência de GABA (observe a corrente de Cl^- não-zero na parte mais baixa da curva da esquerda); os benzodiazepínicos, por sua vez, não exibem atividade agonista direta.

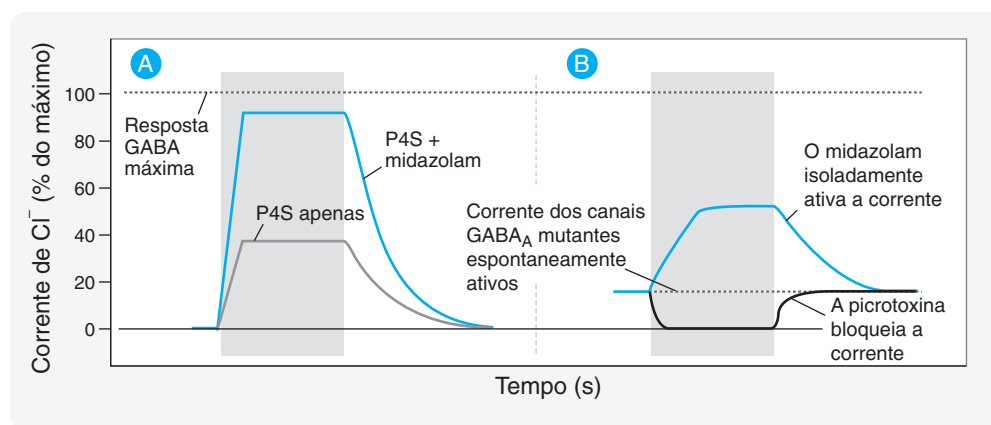



Fig. 11.7 Evidências de que os benzodiazepínicos aumentam a probabilidade de abertura dos canais do receptor $GABA_A$. A. Quando os receptores $GABA_A$ são ativados com o uso de concentrações saturantes do agonista parcial P4S, o midazolam aumenta o pico de corrente. Isso indica que a eficácia do P4S (a probabilidade de abertura máxima do canal) aumenta pela adição do midazolam. **B.** Os receptores $GABA_A$ que contêm uma mutação pontual são espontaneamente ativos, o que pode ser demonstrado pela adição de picrotoxina (um antagonista dos receptores $GABA_A$). Quando esses receptores mutantes são expostos ao midazolam, a quantidade de corrente aumenta, indicando que o midazolam influencia diretamente a abertura dos receptores $GABA_A$. Esse efeito não é observado nos canais do tipo selvagem, que só exibem raras aberturas espontâneas.

ansiedade associada a algumas formas de depressão e esquizofrenia. Devido ao potencial de desenvolvimento de tolerância, dependência e adicção, o uso dos benzodiazepínicos deve ser intermitente. Em situações de cuidados agudos, como na preparação do paciente para procedimentos invasivos, o **midazolam** é freqüentemente utilizado como ansiolítico/sedativo/amnésico de início rápido e ação curta. Os benzodiazepínicos são freqüentemente adequados como sedativos para procedimentos desconfortáveis e de curta duração associados a dor aguda mínima, como endoscopia. Entretanto, quando associados a opióides, pode ocorrer uma potencialização sinérgica da sedação e da depressão respiratória. Quando administrados antes de anestesia geral, os benzodiazepínicos reduzem a necessidade de agentes hipnóticos.

Muitos benzodiazepínicos, incluindo o **estazolam**, o **flurazepam**, o **quazepam**, o **temazepam**, o **triazolam** e o **zolpidem**, são prescritos para o tratamento da insônia. Os benzodiazepínicos facilitam o início do sono e também aumentam a duração global do sono. Alteram também a proporção dos vários estágios do sono: aumentam a duração do sono não-REM do estágio 2 (o sono leve que normalmente constitui aproximadamente metade do tempo do sono) e diminuem a duração do sono REM (o período caracterizado por sonhos freqüentes) e o sono de ondas lentas (o nível mais profundo de sono). Após uso prolongado, esses efeitos podem diminuir, devido ao desenvolvimento de tolerância. No indivíduo sadio, os benzodiazepínicos em doses hipnóticas induzem alterações respiratórias comparáveis àquelas observadas durante o sono natural, porém não provocam alterações cardiovasculares significativas. Os pacientes com doença pulmonar ou cardiovascular podem apresentar depressão respiratória ou cardiovascular significativa, devido à depressão medular causada por doses normalmente terapêuticas desses fármacos. Os pacientes que sofreram lesão cerebral em decorrência de acidente vascular cerebral ou traumatismo craniocefálico também podem ser profundamente sedados com esses fármacos.

QUADRO 11.2 Usos Clínicos e Duração Relativa de Ação de Vários Benzodiazepínicos

BENZODIAZEPÍNICO	USOS CLÍNICOS	DURAÇÃO DE AÇÃO
Midazolam	Pré-anestésico, anestésico geral IV	Ação curta (3-8 horas)
Clorazepato	Transtornos de ansiedade, convulsões	Ação curta (3-8 horas)
Alprazolam	Transtornos de ansiedade, fobias	Ação intermediária (11-20 horas)
Lorazepam	Transtornos de ansiedade, estado de mal epiléptico, anestésico geral IV	Ação intermediária (11-20 horas)
Clordiazepóxido	Transtornos de ansiedade, abstinência de álcool	Ação longa (1-3 dias)
Clonazepam	Convulsões	Ação longa (1-3 dias)
Diazepam	Transtornos de ansiedade, estado de mal epiléptico, relaxamento muscular, anestésico geral IV, abstinência de álcool	Ação longa (1-3 dias)
Triazolam	Insônia	Ação curta (3-8 horas)
Estazolam	Insônia	Ação intermediária (11-20 horas)
Temazepam	Insônia	Ação intermediária (11-20 horas)
Flurazepam	Insônia	Ação longa (1-3 dias)
Quazepam	Insônia	Ação longa (1-3 dias)

Os benzodiazepínicos sedativos diferem quanto à sua velocidade de início, duração dos efeitos e tendência a causar insônia de rebote quando suspensos. Por exemplo, o **flurazepam** é um benzodiazepínico de ação longa, que facilita o início e a manutenção do sono e aumenta a sua duração. Apesar de não provocar insônia de rebote significativa, a sua meia-vida de eliminação longa (cerca de 74 horas) e o acúmulo de metabólitos ativos podem causar sedação diurna. O **triazolam** é um benzodiazepínico de início rápido, que também diminui o tempo necessário para o início do sono. Recomenda-se a administração mais intermitente do que crônica desse fármaco para diminuir a insônia de rebote associada à sua interrupção. O **zolpidem** é singular entre os sedativos utilizados para a insônia, visto que interage seletivamente com os receptores $GABA_A$ que contêm subunidades α1. Essa seletividade está associada a uma redução das ações ansiolíticas e de relaxamento muscular, porém a tolerância e a amnésia persistem como efeitos adversos relatados.

Os benzodiazepínicos também possuem efeitos antiepilépticos. O **clonazepam** é freqüentemente utilizado para essa indicação, visto que os efeitos anticonvulsivantes desse fármaco não são acompanhados de comprometimento psicomotor significativo. Os fármacos utilizados no tratamento da epilepsia são discutidos de modo mais detalhado no Cap. 14.

Os benzodiazepínicos reduzem a espasticidade do músculo esquelético através de aumento da atividade dos interneurônios inibitórios na medula espinal. O **diazepam** é utilizado para aliviar os espasmos musculares causados por traumatismo físico, bem como a espasticidade muscular associada a distúrbios degenerativos neuromusculares, como a esclerose múltipla. As altas doses necessárias para obter esses efeitos também causam freqüentemente sedação.

Farmacocinética e Metabolismo

Os benzodiazepínicos podem ser administrados por via oral, transmucosa, intravenosa e intramuscular. A natureza lipofílica dos benzodiazepínicos explica a sua absorção rápida e completa. Embora esses fármacos e seus metabólitos ativos estejam ligados às proteínas plasmáticas, eles não competem com outros fármacos ligados às proteínas. Os benzodiazepínicos são metabolizados por enzimas do citocromo P450 microssomais hepáticas, especificamente pela CYP3A4, e, a seguir, são excretados na urina, na forma de glicuronídios ou metabólitos oxidados. A administração prolongada de benzodiazepínicos não induz significativamente a atividade das enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo de fármacos. Entretanto, outros fármacos que inibem a atividade da CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol e antibióticos macrolídios) podem intensificar os efeitos dos benzodiazepínicos, enquanto os fármacos que induzem a CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, omeprazol, nifedipina) podem reduzir a sua eficácia. Os pacientes com comprometimento da função hepática, incluindo indivíduos idosos e indivíduos muito jovens, podem apresentar efeitos prolongados após a administração de benzodiazepínicos. Alguns metabólitos dos benzodiazepínicos (por exemplo, **desmetildiazepam**) permanecem farmacologicamente ativos e sofrem depuração mais lenta que o fármaco original.

Efeitos Adversos

A segurança relativa dos benzodiazepínicos provém de sua eficácia limitada na modulação dos receptores $GABA_A$. Os benzodiazepínicos em altas doses raramente provocam morte, a não ser que sejam administrados com outras drogas ou fármacos, como etanol, depressores do SNC, analgésicos opióides ou antidepressivos tricíclicos. O aumento da depressão do SNC observado com o uso concomitante de etanol e benzodiazepínicos deve-se a efeitos sinérgicos sobre os receptores $GABA_A$ e à inibição da CYP3A4 mediada pelo etanol. Esse efeito é observado quando o etanol é consumido rapidamente, diminuindo a depuração dos benzodiazepínicos.

A *overdose* de benzodiazepínicos pode ser revertida por um antagonista dos benzodiazepínicos, como o **flumazenil**. Embora o flumazenil tenha efeitos clínicos mínimos, ele antagoniza os efeitos dos agonistas benzodiazepínicos, uma vez que compete pela ocupação dos sítios de alta afinidade dos benzodiazepínicos nos receptores $GABA_A$ (Fig. 11.3B). Em pacientes com dependência de benzodiazepínicos, o flumazenil pode causar uma síndrome de abstinência grave. Esse fármaco não bloqueia os efeitos dos barbitúricos ou do etanol.

Tolerância e Dependência

O uso crônico de benzodiazepínicos induz o desenvolvimento de tolerância, que se manifesta na forma de uma redução na eficácia dos benzodiazepínicos e também dos barbitúricos. Modelos de animais sugerem que a tolerância aos benzodiazepínicos resulta da expressão diminuída dos receptores de benzodiazepínicos ($GABA_A$) nas sinapses. Outro mecanismo proposto para a tolerância observada envolve o desacoplamento do sítio de ligação dos benzodiazepínicos do sítio do GABA. A súbita interrupção dos benzodiazepínicos após a sua administração crônica pode resultar em uma síndrome de abstinência, caracterizada por confusão, ansiedade, agitação e insônia.

Barbitúricos

Os locais do SNC afetados pelos **barbitúricos** são disseminados e incluem a medula espinal, o tronco encefálico (núcleo cuneiforme, substância negra, sistema de ativação reticular) e o cérebro (córtex, tálamo, cerebelo). Os barbitúricos reduzem a excitabilidade neuronal basicamente ao aumentar a inibição mediada pelo GABA através dos receptores $GABA_A$. A transmissão GABAérgica intensificada pelos barbitúricos no tronco encefálico suprime o sistema de ativação reticular (discutido no Cap. 7, causando sedação, amnésia e perda da consciência. O aumento da transmissão GABAérgica nos neurônios motores da medula espinal relaxa os músculos e suprime os reflexos. Não foi demonstrada nenhuma seletividade dos subtipos de receptores $GABA_A$ contendo combinações específicas de subunidades para os barbitúricos. O número de sítios de ligação dos barbitúricos nos receptores $GABA_A$ permanece incerto.

Os barbitúricos anestésicos **tiopental**, **pentobarbital** e **metoexital** atuam como agonistas nos receptores $GABA_A$ e também aumentam as respostas dos receptores ao GABA. Os barbitúricos anticonvulsivantes, como o **fenobarbital**, produzem agonismo muito menos direto sobre os receptores $GABA_A$ nativos. A ativação direta dos receptores $GABA_A$ não é mediada pelos sítios de ligação do GABA, mas depende de sítios específicos nas subunidades β.

Em concentrações clinicamente relevantes de barbitúricos, o grau de hiperpolarização da membrana devido à ativação direta dos receptores $GABA_A$ é muito menor que aquele decorrente do aumento de agonismo do GABA. *A principal ação dos barbitúricos consiste em intensificar a eficácia do GABA ao aumentar o tempo de abertura dos canais de Cl^-, permitindo, assim, um*

influxo muito maior de íons Cl^- para cada canal ativado (Fig. 11.6). Isso leva a um maior grau de hiperpolarização e a uma diminuição da excitabilidade da célula-alvo. A ação potencializadora dos barbitúricos para o GABA é maior que a dos benzodiazepínicos. As ações dos barbitúricos de ativação direta e de potencialização do GABA podem estar associadas a diferentes tipos de sítios de ligação, ou, como foi demonstrado no caso do etomidato (ver adiante), podem refletir ações em uma única classe de sítios. Quando correlacionadas com a sua relativa eficácia de potencialização do GABA, as *overdoses* de benzodiazepínicos de baixa eficácia são profundamente sedativas, porém raramente perigosas, enquanto a *overdose* de barbitúricos pode provocar hipnose profunda ou coma, depressão respiratória e morte se não for instituída uma terapia de suporte.

Os barbitúricos afetam não apenas os receptores $GABA_A$, mas também aqueles envolvidos na neurotransmissão excitatória. Os barbitúricos diminuem a ativação do receptor AMPA pelo glutamato (ver Fig. 11.8), reduzindo, assim, tanto a despolarização da membrana quanto a excitabilidade neuronal. Em concentrações anestésicas, o pentobarbital também diminui a atividade dos canais de Na^+ dependentes de voltagem, inibindo a descarga neuronal de alta freqüência.

Aplicações Clínicas

Antes da descoberta dos benzodiazepínicos, os efeitos sedativos/hipnóticos dos barbitúricos eram comumente utilizados no tratamento da insônia ou da ansiedade. Os benzodiazepínicos substituíram, em grande parte, os barbitúricos na maioria das situações clínicas, visto que são mais seguros, provocam menos tolerância, apresentam menos sintomas de abstinência e induzem efeitos menos profundos nas enzimas envolvidas no metabolismo de fármacos. Os barbitúricos ainda são utilizados para indução da anestesia geral, como agentes antiepilépticos e para neuroproteção (Quadro 11.3).

Os barbitúricos lipossolúveis, como o **tiopental**, o **pentobarbital** e o **metoexital**, são utilizados para indução da anestesia geral. Esses fármacos penetram rapidamente no cérebro após administração intravenosa e, a seguir, redistribuem-se para os tecidos de menor perfusão. Essa redistribuição determina uma curta duração de ação do fármaco após a administração de uma única injeção IV direta. Os anestésicos também são discutidos no Cap. 15.

Os barbitúricos como o **fenobarbital** atuam como antiepilépticos efetivos. Conforme discutido no Cap. 14, as convulsões caracterizam-se por neurônios do SNC de rápida despolarização, que disparam repetidamente potenciais de ação. Os barbitúricos reduzem a atividade epiléptica ao aumentar a inibição sináptica mediada pelo GABA e ao inibir a transmissão excitatória mediada pelo receptor AMPA. O fenobarbital é empregado no tratamento das crises parciais e tônico-clônicas, em concentrações que produzem sedação mínima.

A supressão profunda da atividade neuronal pelos barbitúricos pode produzir silêncio eletroencefalográfico, conhecido como coma por barbitúricos. Esse estado está associado a uma redução significativa do consumo de oxigênio pelo cérebro e redução do fluxo sangüíneo cerebral. Esses efeitos podem proteger o cérebro de lesão isquêmica em situações patológicas associadas a uma redução do suprimento de oxigênio (por exemplo, hipoxia, anemia profunda, choque, edema cerebral) ou a um aumento da demanda de oxigênio (por exemplo, estado de mal epiléptico). Para produzir coma por barbitúricos, a administração IV direta é seguida de infusão (ou de múltiplas injeções IV diretas adicionais) para manter a concentração do fármaco no SNC em níveis terapêuticos.

Farmacocinética e Metabolismo

A exemplo dos benzodiazepínicos, os barbitúricos podem ser administrados por via oral ou por via intravenosa. A administração oral pode estar associada a um metabolismo de primeira passagem significativo e a uma redução da biodisponibilidade dos fármacos. O **metoexital** também pode ser absorvido por via transmucosa. A capacidade de um barbitúrico de atravessar a barreira hematoencefálica e de penetrar no SNC é determinada, em grande parte, pela sua lipossolubilidade. Por conseguinte, o término dos efeitos agudos do fármaco sobre o SNC depende primariamente de sua redistribuição a partir do cérebro, primeiro para áreas altamente perfundidas como a circulação esplâncnica, a seguir para a musculatura esquelética e, por fim, para o tecido adiposo pouco perfundido. Em conseqüência, a administração por injeção IV direta de um barbitúrico que sofre rápida redistribuição produz apenas um efeito de curta duração sobre o SNC. A administração crônica dos barbitúricos lipofílicos pode ter um efeito prolongado devido à elevada capacidade do tecido adiposo, resultando em grande volume de distribuição e meia-vida de eliminação prolongada.

Os barbitúricos sofrem extenso metabolismo hepático antes de sua excreção renal. As enzimas do citocromo P450 que metabolizam os barbitúricos são a CYP3A4, a CYP3A5 e a CYP3A7. O uso crônico de barbitúricos supra-regula a expressão dessas enzimas, acelerando, dessa maneira, o metabolismo dos barbitúricos (contribuindo para o desenvolvimento de tolerância) e de outros substratos dessas enzimas. Os barbitúricos aumentam o metabolismo de outros sedativos/hipnóticos, assim como os benzodiazepínicos, a fenitoína, a digoxina, os anticoncepcio-

QUADRO 11.3 Usos Clínicos e Duração de Ação Relativa de Vários Barbitúricos

BARBITÚRICO	USOS CLÍNICOS	DURAÇÃO DE AÇÃO
Tiopental	Indução da anestesia e manutenção a curto prazo, tratamento de emergência das convulsões	Ação ultracurta (5–15 minutos)
Metoexital	Indução da anestesia e manutenção a curto prazo	
Pentobarbital	Insônia, sedação pré-operatória, tratamento de emergência das convulsões	Ação curta (3–8 horas)
Secobarbital	Insônia, sedação pré-operatória, tratamento de emergência das convulsões	
Amobarbital	Insônia, sedação pré-operatória, tratamento de emergência das convulsões	
Fenobarbital	Tratamento das convulsões, estado de mal epiléptico	Ação longa (dias)

A duração de ação de um barbitúrico é determinada pela rapidez com que o fármaco é redistribuído do cérebro para outros compartimentos menos vasculares, particularmente para o músculo e a gordura.

nais orais, os hormônios esteróides, os sais biliares, o colesterol e as vitaminas D e K. Os pacientes idosos (que freqüentemente apresentam comprometimento da função hepática) e os pacientes com doença hepática grave apresentam uma redução da depuração dos barbitúricos; até mesmo doses normais de sedativo-hipnóticos podem ter efeitos significativamente maiores sobre o SNC nesses pacientes, como foi o caso do Sr. B. Como os compostos ácidos, como o fenobarbital, são excretados mais rapidamente na urina alcalina, a administração de bicarbonato de sódio por via intravenosa aumenta a depuração.

Efeitos Adversos

A multiplicidade dos locais de ação dos barbitúricos, somada a sua baixa seletividade e alta eficácia para potencializar a ativação dos receptores $GABA_A$, contribui para o índice terapêutico relativamente baixo desses fármacos. Ao contrário dos benzodiazepínicos, os barbitúricos em altas doses podem causar depressão fatal do SNC. Os barbitúricos anestésicos, como o pentobarbital, têm mais tendência a induzir depressão profunda do SNC do que os anticonvulsivantes como o fenobarbital (Quadro 11.4). Além disso, conforme exemplificado pelo caso do Sr. B, a administração concomitante de barbitúricos e de outros depressores do SNC, freqüentemente o etanol, resulta em depressão do SNC mais grave do que aquela causada por barbitúricos isoladamente.

Tolerância e Dependência

O uso abusivo repetido e extenso dos barbitúricos induz o desenvolvimento de tolerância e dependência fisiológica. A administração prolongada de barbitúricos aumenta a atividade das enzimas e do citocromo P450 e acelera o metabolismo dos barbitúricos, contribuindo, assim, para o desenvolvimento de tolerância aos barbitúricos e tolerância cruzada aos benzodiazepínicos, outros sedativo/hipnóticos e etanol. O desenvolvimento de dependência fisiológica resulta em uma síndrome de abstinência farmacológica, caracterizada por tremores, ansiedade, insônia e excitabilidade do SNC. Se não forem tratados, esses sinais de abstenção podem evoluir para convulsões e parada cardíaca.

Etomidato, Propofol e Alfaxalona

O **etomidato**, o **propofol** e a **alfaxalona** são fármacos utilizados para indução da anestesia geral. O etomidato e o propofol são também discutidos no Cap. 15. A exemplo dos barbitúricos, esses anestésicos intravenosos atuam primariamente sobre os receptores $GABA_A$. O etomidato mostra-se particularmente útil durante a indução da anestesia em pacientes hemodinamicamente instáveis. O propofol constitui o agente mais amplamente utilizado para indução da anestesia nos Estados Unidos. É utilizado tanto para indução da anestesia em injeção direta quanto para manutenção através de infusão intravenosa contínua. A alfaxalona é um **esteróide neuroativo**, raramente utilizado na prática clínica.

Mecanismos de Ação

A exemplo dos barbitúricos, o etomidato, o propofol e a alfaxalona aumentam a ativação dos receptores $GABA_A$ pelo GABA e, em altas concentrações, podem atuar como agonistas. No caso do etomidato, ambas as ações exibem estereosseletividade semelhante. A análise quantitativa indica que ambas as ações são produzidas pela ligação do etomidato a um único conjunto de dois sítios alostéricos idênticos por receptor. Não se sabe se existe um mecanismo semelhante para as ações do propofol e da alfaxalona.

O etomidato e o propofol atuam de modo seletivo nos receptores $GABA_A$ que contêm subunidades $\beta 2$ e $\beta 3$. Com base em experimentos realizados em animais *knock-in*, em que as subunidades $\beta 3$ são expressas como transgenes, os receptores que contêm $\beta 3$ são os mais importantes para a hipnose e o relaxamento muscular associados à anestesia geral. A alfaxalona exibe pouca seletividade entre os receptores $GABA_A$ sinápticos, porém é mais potente nos receptores extra-sinápticos que contêm subunidades δ.

Farmacocinética e Metabolismo

Tanto o etomidato quanto o propofol induzem rapidamente anestesia após injeção intravenosa direta. A exemplo dos barbitúricos, esses fármacos hidrofóbicos atravessam rapidamente a barreira hematoencefálica. O efeito de uma dose intravenosa direta sobre o SNC dura apenas vários minutos, visto que a redistribuição para o músculo e para outros tecidos diminui rapidamente as concentrações do fármaco no SNC. O propofol possui um volume de distribuição extremamente grande, de modo que podem ser utilizadas infusões contínuas prolongadas sem causar grande aumento no tempo de depuração aparente. O metabolismo do etomidato e do propofol é primariamente hepático.

QUADRO 11.4 Comparação do Pentobarbital e do Fenobarbital

	PENTOBARBITAL	FENOBARBITAL
Vias de administração	Oral, IM, IV, retal	Oral, IM, IV
Duração de ação	Ação curta (1–4 horas)	Ação longa (dias)
Supressão da atividade neuronal espontânea	Sim	Mínima
Atividade no receptor $GABA_A$	Significativa: Aumenta a eficácia do GABA através de aumento do tempo de abertura do canal de Cl^- Mínima: Ativação direta do receptor $GABA_A$	Aumenta a eficácia do GABA através de aumento do tempo de abertura do canal de Cl^-
Atividade no receptor de glutamato	Antagonista não-competitivo no receptor AMPA (2–3 vezes mais potente do que o fenobarbital)	Antagonista não-competitivo no receptor AMPA
Usos terapêuticos	Sedação pré-operatória Tratamento de emergência das convulsões	Anticonvulsivante

Efeitos Adversos

O etomidato inibe a síntese de cortisol e de aldosterona. Acredita-se que a supressão da produção de cortisol contribua para a taxa de mortalidade entre pacientes criticamente doentes que recebem infusões prolongadas de etomidato, e a administração de glicocorticóides exógenos mostra-se efetiva na prevenção dessa complicação. Por conseguinte, o etomidato é apenas utilizado para indução da anestesia em dose única e raramente em doses sub-hipnóticas para o tratamento de tumores metastáticos produtores de cortisol.

A principal toxicidade do propofol como anestésico geral consiste em depressão do débito cardíaco e do tônus vascular. Observa-se a ocorrência de hipotensão em pacientes que apresentam hipovolemia ou—como no caso de muitos pacientes idosos—que dependem do tônus vascular para manter a pressão arterial. O propofol é formulado em uma emulsão lipídica, e foi relatada a ocorrência de hiperlipidemia em pacientes tratados com infusões prolongadas para sedação.

AGONISTAS E ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES $GABA_B$

O **baclofen** é o único composto de uso clínico atual cuja ação é exercida sobre os receptores $GABA_B$ que atuam como alvo. Foi inicialmente sintetizado como análogo GABA e submetido a triagem quanto à sua ação antiespástica antes da descoberta dos receptores $GABA_B$. Subseqüentemente, foi constatado ser o baclofen um agonista seletivo dos receptores $GABA_B$. É utilizado primariamente no tratamento da espasticidade associada a doenças dos neurônios motores (por exemplo, esclerose múltipla) ou de lesão da medula espinal. O baclofen por via oral mostra-se efetivo para a espasticidade leve. A espasticidade grave pode ser tratada através de terapia com baclofen intratecal, utilizando doses bem menores do que aquelas necessárias sistemicamente. O baclofen, ao ativar os receptores metabotrópicos de GABA na medula espinal, estimula os segundos mensageiros distais, que atuam sobre os canais de Ca^{2+} e K^+. Apesar de o baclofen ser prescrito primariamente para o tratamento da espasticidade, as observações clínicas sugerem que ele também modula a dor e a cognição; além disso, o fármaco está sendo investigado como terapia para adicção de drogas.

O baclofen sofre absorção lenta após administração oral, com concentrações plasmáticas máximas depois de 90 minutos. Possui um volume de distribuição modesto e não atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. A depuração da circulação é principalmente renal, sendo o fármaco excretado de modo inalterado, e cerca de 15% são metabolizados pelo fígado antes da sua excreção na bile. A meia-vida de eliminação é de cerca de 5 horas em pacientes com função renal normal, sendo o fármaco tipicamente administrado três vezes ao dia. Após injeção e infusão intratecais, são observados efeitos espasmolíticos depois de 1 hora, que atingem um pico dentro de 4 horas.

Os efeitos adversos do baclofen consistem em sedação, sonolência e ataxia. Esses efeitos são agravados quando o baclofen é tomado com outros sedativos. A redução da função renal pode precipitar toxicidade, devido à elevação dos níveis do fármaco. A *overdose* de baclofen pode produzir visão embaçada, hipotensão, depressão cardíaca e respiratória e coma.

Aparentemente, não há desenvolvimento de tolerância ao baclofen oral. Em contrapartida, as necessidades posológicas após a instituição do baclofen intratecal freqüentemente aumentam durante os primeiros um a dois anos. A interrupção da terapia com baclofen, especialmente a infusão intratecal, pode precipitar hiperespasticidade aguda, rabdomiólise, prurido, delírio e febre. A interrupção do fármaco também resultou em falência de múltiplos órgãos, anormalidades da coagulação, choque e morte. Os sintomas podem persistir, e os tratamentos efetivos incluem administração de benzodiazepínicos, propofol, opióides via intratecal e reinstituição do baclofen.

USOS DE DROGAS SEM PRESCRIÇÃO QUE ALTERAM A FISIOLOGIA DO GABA

Etanol

O etanol atua como ansiolítico e sedativo, uma vez que produz depressão do SNC, porém com toxicidade potencial significativa. O etanol parece exercer seus efeitos ao atuar sobre múltiplos alvos, incluindo os receptores $GABA_A$ e de glutamato. O etanol aumenta o influxo de $GABA_A$ mediado pelos receptores Cl^- e inibe os efeitos excitatórios do glutamato nos receptores NMDA. O etanol interage de modo sinérgico com outros sedativos, hipnóticos, antidepressivos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e opióides.

A tolerância e a dependência de etanol estão associadas a alterações na função dos receptores $GABA_A$. Em modelos animais, a administração crônica de etanol atenua a potencialização mediada pelo etanol do influxo de Cl^- induzido pelo GABA no córtex cerebral e cerebelo. Ocorre tolerância aguda ao etanol sem alteração no número de receptores $GABA_A$, entretanto, a exposição crônica ao etanol altera a expressão das subunidades dos receptores $GABA_A$ no córtex e no cerebelo. As alterações na composição de subunidades dos receptores $GABA_A$ podem ser responsáveis pelas mudanças da função do receptor associadas ao uso crônico de etanol. Outros mecanismos sugeridos para o desenvolvimento de tolerância ao etanol incluem modificações pós-tradução dos receptores $GABA_A$ ou alterações nos sistemas de segundos mensageiros, como, por exemplo, alterações nos padrões de expressão de diferentes isoformas da proteinocinase C (PKC). A supra-regulação da expressão dos receptores NMDA que ocorre com o consumo prolongado de etanol pode responder pela hiperexcitabilidade associada à abstinência do etanol. Os benzodiazepínicos, como o **diazepam** e o **clordiazepóxido**, reduzem os tremores, a agitação e outros efeitos da abstinência aguda de álcool. O uso desses medicamentos em um paciente que está apresentando abstinência por abuso crônico de álcool também pode evitar o desenvolvimento de convulsões por abstinência (*delirium tremens*).

Hidrato de Cloral e Flunitrazepam

O **hidrato de cloral** é um sedativo-hipnótico mais antigo que, hoje em dia, é raramente utilizado no tratamento da insônia. Em certas ocasiões, tem sido administrado a indivíduos incapacitados contra a sua própria vontade; por exemplo, para facilitar a perpetração de um crime. O **flunitrazepam** (Rohypnol®) é um benzodiazepínico de ação rápida que pode causar amnésia e, portanto, impedir que o indivíduo se lembre de eventos que ocorreram sob a influência do fármaco. Foi relatado que esse fármaco facilita o "estupro do encontro marcado".

FISIOLOGIA DA NEUROTRANSMISSÃO GLUTAMATÉRGICA

Existem sinapses glutamatérgicas por todo o SNC. A ligação do glutamato a seus receptores desencadeia eventos molecu-

lares e celulares associados a numerosas vias fisiológicas e fisiopatológicas, incluindo o desenvolvimento de uma sensação aumentada de dor (hiperalgesia), neurotoxicidade cerebral e alterações sinápticas envolvidas em certos tipos de formação da memória. Embora as aplicações clínicas da farmacologia do glutamato ainda sejam, hoje em dia, limitadas, a previsão é de que a farmacologia do glutamato irá se tornar uma área cada vez mais importante da neurofarmacologia.

METABOLISMO DO GLUTAMATO

A síntese do glutamato ocorre através de duas vias distintas. Em uma dessas vias, o α-cetoglutarato formado no ciclo de Krebs é transaminado a glutamato nas terminações nervosas do SNC (Fig. 11.2A). Alternativamente, a glutamina produzida e secretada pelas células da glia é transportada nas terminações nervosas e convertida em glutamato pela **glutaminase** (Fig. 11.2B).

O glutamato é liberado por exocitose das vesículas contendo o transmissor através de um processo dependente de cálcio. O glutamato é removido da fenda sináptica por transportadores de recaptação do glutamato, que estão localizados nas terminações nervosas pré-sinápticas e nas membranas plasmáticas das células gliais. Esses transportadores são dependentes de Na^+ e possuem alta afinidade pelo glutamato. Nas células gliais, a enzima **glutamina sintetase** converte o glutamato em glutamina, que é reciclada em terminações nervosas adjacentes para nova conversão em glutamato. A glutamina gerada nas células gliais também pode entrar no ciclo de Krebs e sofre oxidação; o α-cetoglutarato resultante penetra nos neurônios para repor o α-cetoglutarato consumido durante a síntese de glutamato (Fig. 11.2B).

Fig. 11.8 Representação esquemática dos receptores ionotrópicos de glutamato. A. Todos os três receptores ionotrópicos de glutamato consistem em complexos tetraméricos compostos pelas mesmas subunidades (denominados **homoméricos**) ou por subunidades diferentes (denominados **heteroméricos**). A estrutura à direita mostra uma subunidade do receptor ionotrópico de glutamato, que atravessa três vezes a membrana e que apresenta uma curva em grampo que, quando justaposta a curvas homólogas das outras três subunidades, forma o revestimento do poro do canal iônico. **B.** Aqui são mostrados os principais sítios de ligação dos receptores ionotrópicos de glutamato pertencentes às classes AMPA/cainato e NMDA. Embora haja evidências indiretas sobre a localização de muitos dos sítios de ligação de fármacos esquematicamente indicados nesse diagrama, a localização definitiva desses sítios ainda não foi estabelecida.

RECEPTORES DE GLUTAMATO

A exemplo dos receptores de GABA, os receptores de glutamato são divididos nos subgrupos **ionotrópicos** e **metabotrópicos**.

Receptores Ionotrópicos de Glutamato

Os receptores ionotrópicos de glutamato medeiam as respostas sinápticas excitatórias rápidas. Esses receptores são canais seletivos de cátions constituídos por múltiplas subunidades que, ao serem ativadas, permitem o fluxo de íons Na^+, K^+ e, em alguns casos, Ca^{2+} através das membranas plasmáticas. Acredita-se que os receptores ionotrópicos de glutamato sejam tetrâmeros compostos de diferentes subunidades, contendo, cada uma dessas subunidades, domínios helicoidais que atravessam três vezes a membrana, além de uma seqüência curta que forma o poro do canal quando ocorre a montagem de todo o tetrâmero (Fig. 11.8A).

Existem três subtipos principais de canais de íons regulados pelo glutamato, classificados de acordo com a sua ativação pelos agonistas seletivos **AMPA**, **cainato** e **NMDA**. A diversidade dos receptores ionotrópicos deriva de diferenças na seqüência de aminoácidos, devido a uma junção (*splicing*) alternativa do mRNA e edição pós-tradução do mRNA, bem como do uso de diferentes combinações de subunidades para formar os receptores (Quadro 11.5).

Os **receptores de AMPA** (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico) são encontrados em todo o SNC e localizam-se particularmente no hipocampo e no córtex cerebral. Foram identificadas quatro subunidades dos receptores de AMPA (GluR1–GluR4) (Quadro 11.5). A ativação do receptor de AMPA resulta primariamente no influxo de Na^+ (bem como em certo efluxo de K^+), permitindo que esses receptores regulem a despolarização pós-sináptica excitatória rápida nas sinapses glutamatérgicas (Fig. 11.8B). Embora a maioria dos receptores de AMPA no SNC tenha uma baixa permeabilidade para o Ca^{2+}, a ausência de certas subunidades (como GluR2) no complexo do receptor aumenta a permeabilidade do canal ao Ca^{2+}. A entrada de cálcio através dos receptores de AMPA pode desempenhar um papel na lesão neuronal.

Os **receptores de cainato** são expressos em todo o SNC, sendo encontrados particularmente no hipocampo e no cerebelo. Foram identificadas cinco subunidades do receptor de cainato (Quadro 11.5). A exemplo dos receptores de AMPA, os receptores de cainato permitem o influxo de Na^+ e o efluxo de K^+ através de canais que possuem uma cinética rápida de ativação e desativação. A combinação das subunidades no complexo do receptor de cainato também determina a permeabilidade do canal ao Ca^{2+}. Experimentos utilizando agentes seletivos para o receptor levaram ao estabelecimento de funções específicas para os receptores de cainato. Assim, por exemplo, na medula espinal, os receptores de cainato participam na transmissão da dor.

Os **receptores NMDA** (N-metil-D aspartato) são expressos primariamente no hipocampo, no córtex cerebral e na medula espinal. Esses receptores consistem em complexos transmembrana oligoméricos, compostos de múltiplas subunidades. A ativação do receptor NMDA, que exige a ligação simultânea de glutamato e glicina, abre um canal que permite o efluxo de K^+, bem como o influxo de Na^+ e Ca^{2+} (Fig. 11.8B). Nos receptores

QUADRO 11.5 Classificação dos Subtipos de Receptores Ionotrópicos de Glutamato

SUBTIPO DE RECEPTOR IONOTRÓPICO DE GLUTAMATO	SUBUNIDADES	AGONISTAS	AÇÕES
AMPA	GluR1 GluR2 GluR3 GluR4	Glutamato ou AMPA	Aumento do influxo de Na^+ e Ca^{2+}, aumento do efluxo de K^+ (os receptores N.B. com GluR2 possuem canais iônicos com permeabilidade diminuída ao Ca^{2+})
Cainato	GluR5 GluR6 GluR7 KA1 KA2	Glutamato ou cainato	Aumento do influxo de Na^+, aumento do efluxo de K^+
NMDA	NR1 NR2A NR2B NR2C NR2D	Glutamato ou NMDA e glicina e despolarização da membrana	Aumento do influxo de Ca^{2+}, aumento do efluxo de K^+

NMDA que estão ocupados pelo glutamato e pela glicina, os íons Mg^{2+} bloqueiam o poro do canal na membrana em repouso (Fig. 11.8B). É necessária a despolarização da membrana concomitantemente com a ligação do agonista para remover esse bloqueio de Mg^{2+} dependente de voltagem. A despolarização da membrana pós-sináptica que remove o bloqueio do receptor Mg^{2+} ligado ao NMDA pode ser produzida por séries de potenciais de ação pós-sinápticos ou pela ativação de receptores AMPA/cainato em regiões adjacentes à membrana. Por conseguinte, os receptores NMDA diferem dos outros receptores ionotrópicos de glutamato em dois aspectos importantes: exigem a ligação de múltiplos ligantes para a ativação do canal, e a sua regulação depende de uma atividade pré-sináptica mais intensa do que a necessária para a abrir os receptores AMPA ou de cainato.

Receptores Metabotrópicos de Glutamato

Os **receptores metabotrópicos de glutamato** (**mGluR**) consistem em um domínio transmembrana que atravessa sete vezes a membrana, acoplado a diversos mecanismos efetores através de proteínas G (Fig. 11.9). Existem pelo menos oito subtipos de receptores metabotrópicos de glutamato; cada um deles pertence a um de três grupos (grupos I, II e III), de acordo com a sua homologia de seqüência, mecanismo de transdução de sinais e farmacologia (Quadro 11.6).

Os receptores do grupo I provocam excitação neuronal através da ativação da fosfolipase C (PLC) e liberação de IP_3 intracelular mediada por Ca^{2+}, ou através de ativação da adenilil ciclase e geração de cAMP. Os receptores dos grupos II e III inibem a adenilil ciclase e diminuem a produção de cAMP (Quadro 11.6). Essas vias de segundos mensageiros regulam os fluxos iônicos de outros canais. Assim, por exemplo, a ativação dos receptores metabotrópicos de glutamato no hipocampo, no neocórtex e no cerebelo aumenta as taxas de descarga neuronal ao inibir uma corrente de K^+ hiperpolarizante. Os mGluR pré-sinápticos, como os receptores dos grupos II e III no hipocampo, podem atuar como auto-receptores inibitórios, que inibem os canais de Ca^{2+} pré-sinápticos, limitando, portanto, a liberação pré-sináptica de glutamato.

FISIOPATOLOGIA E FARMACOLOGIA DA NEUROTRANSMISSÃO GLUTAMATÉRGICA

Normalmente, o término da ativação dos receptores de glutamato ocorre através de recaptação do transmissor por trans-

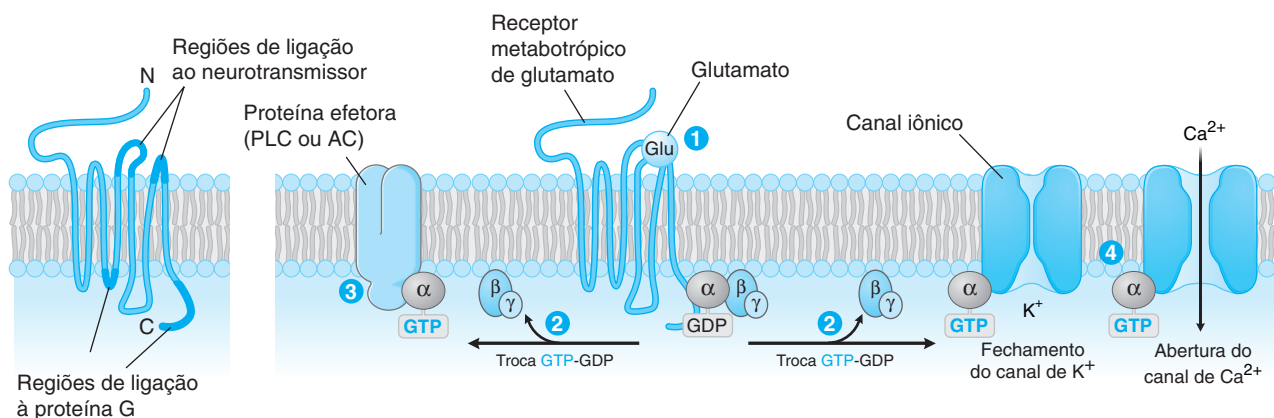



Fig. 11.9 Representação esquemática e sinalização distal dos receptores metabotrópicos de glutamato. Os receptores metabotrópicos de glutamato consistem em proteínas que atravessam sete vezes a membrana, com um sítio de ligação de ligante extracelular e um sítio de ligação intracelular de proteína G (**à esquerda**). A ligação de um ligante ao receptor metabotrópico de glutamato resulta na associação do GTP com a subunidade alfa da proteína G (*1*; **à direita**). A seguir, a subunidade α associada ao GTP dissocia-se do dímero $\beta\gamma$ (*2*). G_α e $G_{\beta\gamma}$ podem então ativar proteínas efetoras, como a adenilil ciclase (*AC*) e a fosfolipase C (*PLC; 3*). As proteínas G também podem abrir ou fechar diretamente canais iônicos (*4*).

QUADRO 11.6 Subtipos de Receptores Metabotrópicos de Glutamato (mGluR) e Suas Ações

GRUPO	SUBTIPO	AÇÕES
I	mGluR1 mGluR5	Ativa a adenilil ciclase → aumenta o cAMP (mGluR1 apenas) Aumenta a atividade da PLC → hidrólise de PIP_2 → aumento de IP_3 e DAG → aumenta os níveis de Ca^{2+}, estimula a PKC Inibe os canais de K^+
II	mGluR2 mGluR3	Inibe a adenilil ciclase → diminui o cAMP Inibe os canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem Ativa os canais de K^+
III	mGluR4 mGluR6 mGluR7 mGluR8	Inibe a adenilil ciclase → diminui o cAMP Inibe os canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem

Os mGluR do grupo I ativam a adenilil ciclase e a fosfolipase C (PLC), enquanto os mGluR do grupo II e do grupo III inibem a adenilil ciclase. Os efeitos distais dos mGluR sobre os canais iônicos são complexos e variados. São citadas algumas das principais ações sobre os canais iônicos. Observe que as ações dos receptores do grupo I são geralmente excitatórias, enquanto as dos receptores dos grupos II e III são geralmente inibitórias.

portadores pré-sinápticos e gliais, difusão do transmissor para fora da fenda sináptica ou dessensibilização do receptor. Entretanto, conforme descrito adiante, o aumento da liberação ou a diminuição da recaptação do glutamato em estados patológicos podem resultar em um ciclo de retroalimentação positiva envolvendo níveis intracelulares aumentados de Ca^{2+}, lesão celular e maior liberação de glutamato. Em seu conjunto, esses processos podem levar à ocorrência de **excitotoxicidade**, definida como a ocorrência de morte neuronal causada por excitação celular excessiva.

A excitotoxicidade tem sido implicada como mecanismo fisiopatológico em muitas doenças, incluindo síndromes neurodegenerativas, acidente vascular cerebral e traumatismo, hiperalgesia e epilepsia. Embora as aplicações clínicas da interrupção da excitotoxicidade permaneçam limitadas, espera-se que o melhor conhecimento da excitotoxicidade induzida pelo glutamato possa levar ao desenvolvimento de novas abordagens para o tratamento dessas doenças.

DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

A ativação excessiva dos receptores de glutamato pode contribuir para a fisiopatologia de certas doenças neurodegenerativas, incluindo a esclerose lateral amiotrófica (ELA), a demência e a doença de Parkinson.

Na ELA, ocorre degeneração dos neurônios motores no corno ventral da medula espinal, no tronco encefálico e no córtex motor, resultando em fraqueza e atrofia dos músculos esqueléticos. A patogenia dessa doença e as razões do padrão seletivo de neurodegeneração permanecem incertas, porém os mecanismos atualmente propostos para explicar a morte celular na ELA incluem excitotoxicidade e estresse oxidativo. As áreas acometidas do SNC na ELA expressam diversas populações de receptores AMPA e NMDA, bem como transportadores de recaptação de glutamato. Os pacientes com ELA apresentam comprometimento dos transportadores de glutamato na medula espinal e no córtex motor. Esses transportadores de glutamato anormais permitem o acúmulo de concentrações elevadas de glutamato na fenda sináptica, levando possivelmente à morte dos neurônios motores por excitotoxicidade.

O **riluzol** é um bloqueador dos canais de sódio regulados por voltagem que prolonga a sobrevida e diminui a evolução da doença na ELA. Apesar de o mecanismo exato de ação ser incerto, parece que o riluzol atua, em parte, ao reduzir a condutância do Na^+, diminuindo, assim, a liberação de glutamato. Além disso, pode antagonizar diretamente os receptores NMDA.

A excitotoxicidade em decorrência da liberação excessiva de glutamato também foi implicada na progressão da demência da doença de Alzheimer. A **memantina** é um antagonista não-competitivo dos receptores NMDA, utilizado no tratamento da doença de Alzheimer. Nos estudos clínicos conduzidos, a memantina parece diminuir a velocidade de deterioração clínica em pacientes com doença de Alzheimer moderada a grave.

Na doença de Parkinson, a redução da transmissão dopaminérgica para o estriado resulta em hiperativação das sinapses glutamatérgicas no SNC. Por conseguinte, a neurotransmissão glutamatérgica contribui para os sinais clínicos da doença de Parkinson, conforme discutido no Cap. 12. A **amantadina** é um bloqueador não-competitivo dos canais dos receptores NMDA cuja ação é semelhante à da memantina. Embora a amantadina não seja um tratamento efetivo quando utilizada como único medicamento, a associação da amantadina com **levodopa** diminui em 60% a gravidade da discinesia observada na doença de Parkinson. Entretanto, não se sabe se esse efeito provém exclusivamente do bloqueio dos receptores NMDA.

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL E TRAUMATISMO

No acidente vascular cerebral isquêmico, a interrupção do fluxo sangüíneo para o cérebro é responsável pelas anormalidades iniciais no suprimento de oxigênio e metabolismo da glicose que desencadeiam a excitotoxicidade (Fig. 11.10). No acidente vascular cerebral hemorrágico, são encontradas altas concentrações de glutamato no sangue que extravasa para o cérebro. Na lesão cranioencefálica traumática, a ruptura direta das células cerebrais pode liberar reservas intracelulares altas de glutamato e de K^+ no espaço extracelular restrito.

Quando os transmissores excitatórios, como glutamato, tornam-se desequilibrados, a despolarização disseminada da membrana e a elevação das concentrações intracelulares de Na^+ e de Ca^{2+} propagam-se, e ocorre liberação de maiores quantidades de glutamato dos neurônios adjacentes. A elevação dos níveis de glutamato ativa os canais acoplados aos receptores NMDA e AMPA permeáveis ao Ca^{2+}. Por fim, o conseqüente acúmulo de Ca^{2+} intracelular ativa numerosas enzimas de degradação dependentes de Ca^{2+} (por exemplo, DNAases, proteases, fosfatases, fosfolipases), levando à morte celular neuronal.

Embora o receptor de NMDA altamente permeável ao Ca^{2+} tenha sido considerado, a princípio, como o principal fator con-

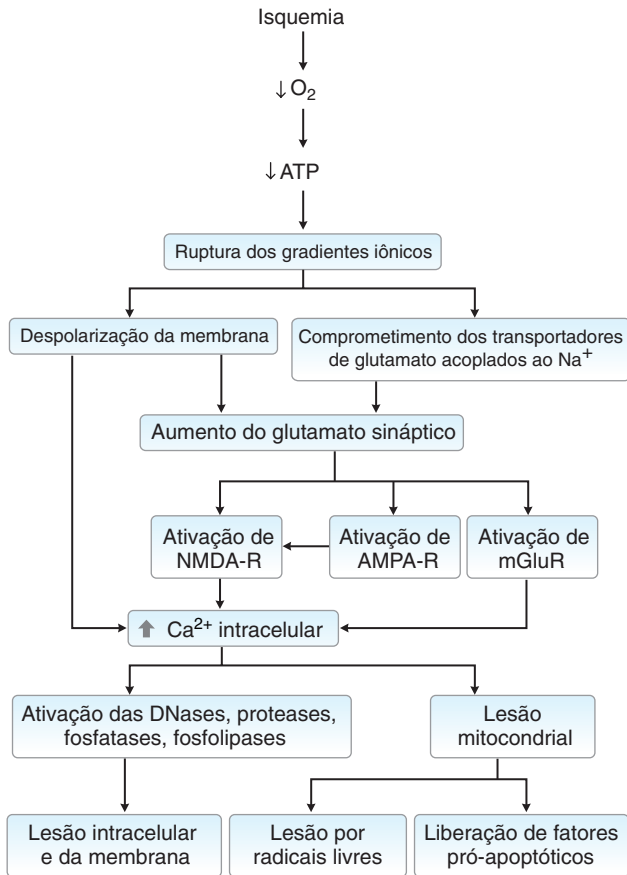



Fig. 11.10 Papel dos receptores de glutamato na excitotoxicidade. Embora ocorra uma multiplicidade de processos celulares lesivos em conseqüência dos níveis diminuídos de ATP devido ao comprometimento do metabolismo oxidativo, apenas os processos mediados pelo glutamato estão indicados nesta figura.

Fig. 11.11 Interações entre as classes de receptores metabotrópicos, AMPA e NMDA de glutamato. Os potenciais de ação despolarizam a membrana plasmática dos neurônios pré-sinápticos, levando à abertura dos canais de Ca^{2+} regulados por voltagem e, por fim, à liberação de glutamato na fenda sináptica. Alguns estudos propuseram um papel fisiológico "tônico" para a ativação do receptor metabotrópico de glutamato (mGluR) durante a estimulação de baixa freqüência dos neurônios pós-sinápticos pelo glutamato. Em contrapartida, a estimulação de alta freqüência ativa de modo "fásico" os receptores AMPA (*1*) e, dessa maneira, induz a despolarização prolongada da membrana, necessária para remover o bloqueio dos receptores de NMDA pelo Mg^{2+} (*2*). A seguir, o receptor de NMDA ativado (*3*) é capaz de ativar cinases distais, independentemente do mGluR. AMPA-R, receptor de AMPA; DAG, diacilglicerol; IP_3, inositol-1,4,5-trifosfato; mGluR, receptor metabotrópico de glutamato; NMDA-R, receptor de NMDA; PIP_2, fosfatidilinositol-4,5-bifosfato; PKC, proteinocinase C; PLC, fosfolipase C.

tribuinte na morte celular neuronal causada pela sobrecarga de Ca^{2+}, os receptores AMPA também foram implicados no processo. Entretanto, os estudos clínicos de antagonistas dos receptores NMDA e AMPA em pacientes com acidente vascular cerebral não foram bem-sucedidos e, em alguns casos, levaram a efeitos semelhantes à esquizofrenia, comprometimento da memória e reações neurotóxicas. A futura pesquisa farmacológica deverá ser orientada para o desenvolvimento de fármacos com menos efeitos adversos, como o antagonista não-competitivo dos receptores NMDA, a **memantina**, ou fármacos dirigidos para subunidades específicas do complexo de receptores NMDA ou AMPA.

O glutamato liberado durante a lesão cerebral isquêmica ou traumática também pode ativar os receptores metabotrópicos. Em modelos animais de acidente vascular cerebral, o antagonismo farmacológico do subtipo de receptor mGluR1 facilita a recuperação e a sobrevida dos neurônios do hipocampo e também impede a perda de memória e perda motora causadas pelo traumatismo. Esses achados sugerem que a subunidade mGluR1 pode representar outro alvo para intervenção farmacológica futura (Figs. 11.10 e 11.11).

HIPERALGESIA

A hiperalgesia refere-se a uma percepção elevada de dor por estímulos que, em condições normais, causam pouca ou nenhuma dor. A hiperalgesia é observada na presença de lesão nervosa periférica, inflamação, cirurgia e certas doenças, como o diabetes. Embora a hiperalgesia seja, na maioria dos casos, revertida uma vez controlada a fisiopatologia de base, ela pode persistir mesmo na ausência de fonte orgânica identificada, resultando em dor crônica, que é fisicamente incapacitante e psicologicamente debilitante.

Há evidências acumuladas de que várias formas de transmissão glutamatérgica contribuem para o desenvolvimento e/ou a manutenção da hiperalgesia. Sabe-se que os receptores NMDA aumentam a transmissão sináptica entre fibras aferen-

tes nociceptivas e neurônios do corno dorsal. Conforme discutido no Cap. 16, a hiperalgesia experimental envolve, com freqüência, um fenômeno denominado **sensibilização central**, em que estímulos nociceptivos repetidos na periferia levam a respostas pós-sinápticas excitatórias progressivamente crescentes em neurônios de dor pós-sinápticos, no corno dorsal superficial da medula espinal. Um mecanismo através do qual essa potencialização sináptica ocorre envolve os receptores NMDA pós-sinápticos que, quando estimulados de modo crônico, parecem aumentar a força das conexões excitatórias entre neurônios pré- e pós-sinápticos nos circuitos de dor espinais. Os antagonistas experimentais dos receptores NMDA podem impedir e reverter a sensibilização central nesses pacientes. Entretanto, muitos desses antagonistas também inibem uma ampla gama de vias sinápticas excitatórias rápidas no SNC. Por esse motivo, o desenvolvimento atual de fármacos para os receptores NMDA enfoca a administração intra-espinal ou extradural de antagonistas dos receptores NMDA para limitar os efeitos do fármaco sobre o corno dorsal da medula espinal. A alta densidade de receptores de cainato nos neurônios sensitivos também pode modular a liberação de transmissores, proporcionando outro alvo farmacológico futuro para o alívio da dor crônica.

EPILEPSIA

As convulsões podem resultar de uma estimulação excessiva das vias glutamatérgicas, começando com uma ativação excessiva dos receptores AMPA e progredindo para uma hiperativação dos receptores NMDA. Em modelos animais, a inibição da ativação dos receptores AMPA impede o início das convulsões, enquanto os antagonistas dos receptores NMDA diminuem a intensidade e a duração dessas convulsões. A **lamotrigina**, um fármaco utilizado no tratamento das crises parciais complexas refratárias (ver Cap. 14), estabiliza o estado inativado do canal de Na^+ regulado por voltagem e, portanto, diminui a excitabilidade da membrana, o número de potenciais de ação em um surto, a liberação de glutamato e a ativação dos receptores de glutamato. O **felbamato** é outro agente antiepiléptico que possui uma variedade de ações, incluindo inibição dos receptores NMDA. Devido à ocorrência associada de anemia aplásica e hepatotoxicidade, seu uso é restrito a pacientes com convulsões refratárias.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

O GABA e o glutamato constituem os principais neurotransmissores inibitório e excitatório no SNC, respectivamente. A maioria dos fármacos que atuam sobre a neurotransmissão GABAérgica potencializa a atividade GABAérgica e, portanto, deprime as funções do SNC. A modulação da transmissão GABAérgica pode ocorrer em nível pré-sináptico ou pós-sináptico. Os fármacos que atuam em sítios pré-sinápticos são primariamente dirigidos para a síntese, a degradação e a recaptação do GABA. Os fármacos que atuam em nível pós-sináptico afetam diretamente os receptores de GABA, através da ocupação do sítio de ligação do GABA ou através de um mecanismo alostérico. Os três tipos principais de receptores de GABA possuem farmacologia distinta. O receptor $GABA_A$ constitui o alvo do maior número de fármacos, incluindo agonistas do sítio de ligação do GABA, benzodiazepínicos, barbitúricos, anestésicos gerais e esteróides neuroativos. No momento atual, os receptores $GABA_B$ constituem o alvo de apenas alguns agentes terapêuticos, que são utilizados no tratamento da espasticidade. Recentemente, foi constatado que os receptores $GABA_B$ influenciam a dor, a cognição e o comportamento adictivo, de modo que está havendo um interesse crescente por fármacos capazes de modular esses receptores. Ainda não foram desenvolvidos agentes farmacológicos dirigidos para os receptores $GABA_C$.

Para melhorar a segurança e reduzir os efeitos adversos, incluindo ataxia, tolerância e dependência física, o desenvolvimento de novos ansiolíticos e sedativos tem sido enfocado para compostos de baixa eficácia (por exemplo, benzodiazepínicos), bem como para compostos com atividade seletiva nos subtipos de receptores $GABA_A$. Modelos animais com mutação seletiva de subunidades dos receptores $GABA_A$ revelaram a obtenção de sedação/hipnose através de um aumento na atividade dos receptores contendo subunidades $\alpha1$. Em contrapartida, a ansiólise é produzida pela modulação dos receptores contendo $\alpha2$ ou $\alpha3$, enquanto a amnésia está associada a receptores contendo $\alpha5$. Há também evidências de farmacologia e fisiologia distintas para os receptores $GABA_A$ sinápticos contendo subunidades β diferentes.

Devido ao papel potencial da neurotransmissão excitatória em diversos processos patológicos, como doenças neurodegenerativas, acidente vascular cerebral, traumatismo, hiperalgesia e epilepsia, os receptores de glutamato tornaram-se alvos importantes para o desenvolvimento de fármacos. A diversidade dos receptores de glutamato e das subunidades desses receptores representa uma vantagem potencial para o desenvolvimento de antagonistas dos receptores de glutamato seletivos para determinado subtipo de receptor. No futuro, antagonistas altamente específicos dos subtipos de receptores de glutamato poderão proteger potencialmente o SNC no acidente vascular cerebral, impedir a ocorrência de hiperalgesia após traumatismo tecidual e tratar as crises epilépticas.

■ *Leituras Sugeridas*

Bowery NG. GABAB receptor: a site of therapeutic benefit. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:37–43. (*Abordagens experimentais de direcionamento para os receptores do $GABA_B$.*)

Foster AC, Kemp JA. Glutamate- and GABA-based CNS therapeutics. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6:7–17. (*Resumo geral das estratégias farmacológicas na neurotransmissão GABAérgica e glutamatérgica.*)

Hardingham GE, Bading H. The yin and yang of NMDA receptor signaling. *Trends Neurosci* 2003;26:81–89. (*Fisiologia e fisiopatologia dos receptores NMDA.*)

Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nature Rev Neurosci* 2003;4:399–415. (*Avanços na fisiopatologia da excitotoxicidade no acidente vascular cerebral.*)

Mohler H, Fritschy JM, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:2–8. (*Discute os agentes farmacológicos direcionados para os subtipos de receptor de GABA.*)

Ozawa S, Kamiya H, Tsuzuki K. Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol* 1998;54:581–618. (*Uma revisão meticulosa da fisiologia, da fisiopatologia e da farmacologia dos receptores ionotrópicos e metabotrópicos do glutamato.*)

Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-tosevere Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333–1341. (*Ensaio clínico que demonstra o benefício terapêutico da memantina.*)

Resumo Farmacológico — Capítulo 11 Farmacologia da Neurotransmissão GABAérgica e Glutamatérgica

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DO METABOLISMO DO GABA ***Mecanismo — Inibem o GAT-1 (tiagabina) ou a GABA transaminase (vigabatrin)***				
Tiagabina	Crises parciais e tônico-clônicas (terapia adjuvante)	*Morte súbita inexplicada* Confusão, sedação, tonteira, depressão, psicose, irritação gastrintestinal	Hipersensibilidade à tiagabina	Potencializa a atividade do GABA ao bloquear a sua recaptação dos neurônios pré-sinápticos A tiagabina potencializa a ação dos moduladores dos receptores GABA-A, como o etanol, os benzodiazepínicos e os barbitúricos
Vigabatrin	Crises parciais e tônico-clônicas (terapia adjuvante)	*Atrofia da retina, angioedema* Fadiga, cefaléia, ataxia, ganho de peso	Hipersensibilidade ao vigabatrin	Bloqueia a conversão do GABA em semi-aldeído succínico, resultando em concentrações intracelulares elevadas de GABA e aumento da liberação sináptica de GABA A transferência através da barreira hematoencefálica é lenta, e o fármaco é depurado principalmente por excreção renal, com meia-vida de 5–6 horas
AGONISTAS E ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES GABA-A ***Mecanismo — Ativam diretamente o receptor GABA-A (muscimol, gaboxadol), antagonista competitivo do receptor GABA-A (bicuculina, gabazina), antagonista não-competitivo do receptor GABA-A (picrotoxina)***				
Muscimol	Nenhuma (apenas utilizado experimentalmente)	Não-aplicável	Não-aplicável	Derivado de cogumelos alucinógenos da espécie *Amanita muscaria*
Gaboxadol	Em fase de investigação	Não-aplicável	Não-aplicável	Agente em fase de investigação para o tratamento da insônia
Bicuculina **Gabazina** **Picrotoxina**	Nenhuma (apenas utilizada experimentalmente)	Não-aplicável	Não-aplicável	Produzem convulsões epilépticas
MODULADORES DOS RECEPTORES GABA-A: BENZODIAZEPÍNICOS ***Mecanismo — Agonistas alostéricos fracos do receptor GABA-A que atuam no sentido de aumentar a freqüência de abertura do receptor e potencializar os efeitos do GABA***				
Ação curta: **Midazolam** **Clorazepato** **Triazolam** **Zolpidem** *Ação intermediária:* **Alprazolam** **Lorazepam** **Estazolam** **Temazepam** *Ação longa:* **Clordiazepóxido** **Clonazepam** **Diazepam** **Flurazepam** **Quazepam**	Crises parciais e crises tônico-clônicas (diazepam, lorazepam, midazolam) Crises de ausência (clonazepam) Estado de mal epiléptico (midazolam, lorazepam) Indução de amnésia (midazolam, lorazepam, diazepam) Ansiedade (clorazepato, alprazolam, lorazepam, clordiazepóxido, clonazepam, diazepam) Abstinência de álcool (clorazepato, clordiazepóxido, diazepam) Insônia (triazolam, zolpidem, lorazepam, estazolam, temazepam, flurazepam, quazepam)	*Depressão respiratória, apnéia, dessaturação em pacientes pediátricos, agitação* Sonolência excessiva, cefaléia, fadiga	Glaucoma de ângulo estreito agudo Glaucoma de ângulo aberto não-tratado	Metabolizados pela 3A4 do citocromo P450 e excretados na urina sob a forma de glicuronídios ou metabólitos oxidados Os níveis de benzodiazepínicos são diminuídos pela carbamazepina ou pelo fenobarbital Os pacientes com comprometimento da função hepática, incluindo o indivíduo idoso e o indivíduo muito jovem, podem apresentar efeitos prolongados após a administração de benzodiazepínicos O zolpidem não é tecnicamente um benzodiazepínico, porém liga-se ao mesmo sítio dos benzodiazepínicos nos receptores GABA-A

(*Continua*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 11 Farmacologia da Neurotransmissão GABAérgica e Glutamatérgica** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
MODULADORES DOS RECEPTORES GABA-A: BENZODIAZEPÍNICOS ***Mecanismo — Agonistas alostéricos fracos do receptor GABA-A que atuam no sentido de aumentar a freqüência de abertura do receptor e potencializar os efeitos do GABA***				
Flumazenil	Reversão da atividade dos benzodiazepínicos	*Convulsões, arritmias cardíacas* Tonteira, visão embaçada, diaforese, agitação	Paciente ao qual foi administrado um benzodiazepínico para hipertensão intracraniana ou estado de mal epiléptico Paciente com grave *overdose* de antidepressivo tricíclico	Em pacientes com dependência de benzodiazepínicos, o flumazenil pode induzir uma síndrome de abstinência grave
MODULADORES DOS RECEPTORES GABA-A: BARBITÚRICOS ***Mecanismo — Potencializam a atividade do GABA nos receptores GABA-A. Em altas concentrações, atuam como agonistas diretos nos receptores GABA-A. Podem antagonizar também o receptor AMPA.***				
Metoexital **Pentobarbital** **Tiopental** **Secobarbital** **Amobarbital**	Indução e manutenção da anestesia (metoexital, tiopental) Insônia (pentobarbital, tiopental) Estado de mal epiléptico (pentobarbital, amobarbital) Elevação da pressão intracraniana (tiopental) Insônia (secobarbital, amobarbital)	*Síndrome de Stevens–Johnson, supressão da medula óssea, hepatotoxicidade, osteopenia* Sedação, ataxia, confusão, tonteira, diminuição da libido, depressão	Porfiria Disfunção hepática grave Doença respiratória	Os barbitúricos lipossolúveis penetram rapidamente no cérebro após administração intravenosa e, a seguir, são redistribuídos para tecidos menos altamente perfundidos O uso crônico de indutores da 3A4 do citocromo P450, como a fenitoína e a rifampicina, intensifica o metabolismo dos barbitúricos; por outro lado, os inibidores da 3A4, como o cetoconazol, a eritromicina, a cimetidina e certos ISRS, podem reduzir o metabolismo dos barbitúricos, aumentando os efeitos sedativos
Fenobarbital	Epilepsia refratária, especialmente crises parciais e crises tônico-clônicas Insônia	*Iguais aos de outros barbitúricos*	Iguais aos de outros barbitúricos	O fenobarbital é um dos poucos barbitúricos que sofrem depuração renal e hepática Cerca de 25% de uma dose de fenobarbital são depurados em sua forma inalterada na urina, enquanto o fígado metaboliza os 75% restantes
OUTROS MODULADORES DOS RECEPTORES GABA-A ***Mecanismo — Modulação dos canais iônicos regulados por ligantes (mecanismo mais provável)***				
Etomidato	Indução da anestesia	*Depressão cardiovascular e respiratória, reação no local de injeção, mioclonus*	Hipersensibilidade ao etomidato	Provoca depressão cardiopulmonar mínima, possivelmente devido à ausência de efeitos sobre o sistema nervoso simpático
Propofol	Indução e manutenção da anestesia Sedação de pacientes com ventilação mecânica	*Depressão cardiovascular e respiratória* Reação no local de injeção	Hipersensibilidade ao propofol	Particularmente útil em procedimentos de cirurgia diurna de curta duração, em virtude de sua rápida eliminação Foi relatado o desenvolvimento de tolerância ao propofol em pacientes pediátricos que recebem anestésicos freqüentes (diariamente) para radioterapia, possivelmente devido a uma depuração aumentada, mais do que a uma redução da sensibilidade no receptor GABA-A
Alfaxalona	Nenhuma (apenas utilizada experimentalmente)	*Não aplicável*	Porfiria	A alfaxalona é um esteróide neuroativo, porém raramente utilizado na prática clínica
AGONISTA DOS RECEPTORES GABA-B ***Mecanismo — Ativa o receptor metabotrópico GABA-B***				
Baclofen	Espasticidade	*Coma, convulsões, morte após suspensão abrupta* Constipação, sonolência	Hipersensibilidade ao baclofen	A depuração é primariamente renal em sua forma inalterada, e cerca de 15% do fármaco são metabolizados pelo fígado antes de sua excreção na bile A interrupção do baclofen, particularmente da infusão intratecal, pode precipitar hiperespasticidade aguda, rabdomiólise, prurido, delírio e febre

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES NMDA ***Mecanismo — Antagonizam o receptor NMDA***				
Riluzol	Esclerose lateral amiotrófica	*Neutropenia, parada cardíaca, hepatotoxicidade, depressão respiratória* Hipertensão, taquicardia, artralgias	Hipersensibilidade ao riluzol	Acredita-se que o riluzol bloqueia os canais de sódio regulados por voltagem (reduzindo, assim, a condutância do sódio) e diminui a liberação de glutamato através de antagonismo direto dos receptores NMDA Prolonga a sobrevida e diminui a evolução da doença na ELA
Memantina	Doença de Alzheimer	Hipertensão, constipação, tonteira, cefaléia	Hipersensibilidade à memantina	Antagonista não-competitivo do receptor NMDA Retarda a taxa de evolução clínica da doença de Alzheimer moderada a grave
Amantadina	Doença de Parkinson Profilaxia e infecção por influenza A	*Síndrome maligna neuroléptica, ideação suicida* Hipotensão ortostática, edema, insônia, alucinações	Hipersensibilidade à amantadina	Antagonista não-competitivo do receptor NMDA
Lamotrigina	Crises parciais e crises tônico-clônicas Crises de ausência atípicas Transtorno bipolar I	*Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, supressão da medula óssea, necrose hepática, amnésia, angioedema* Exantema, ataxia, sonolência, visão embaçada	Hipersensibilidade à lamotrigina	A lamotrigina constitui uma alternativa útil para a fenitoína e a carbamazepina no tratamento das crises parciais e crises tônico-clônicas A lamotrigina também é efetiva no tratamento das crises de ausência atípicas; constitui o terceiro fármaco de escolha para tratamento das crises de ausência, depois da etossuximida e do ácido valpróico
Felbamato	Epilepsia refratária, particularmente crises parciais e crises tônico-clônicas	*Anemia aplásica, depressão da medula óssea, insuficiência hepática, síndrome de Stevens–Johnson* Fotossensibilidade, irritação gastrintestinal, marcha anormal, tonteira	Discrasia sangüínea Doença hepática	O felbamato carece dos efeitos comportamentais observados com o uso dos outros antagonistas NMDA O felbamato é um agente antiepiléptico extremamente potente, que tem o benefício adicional de carecer de efeitos sedativos Tem sido associado a vários casos de anemia aplásica fatal e insuficiência hepática, e o seu uso limita-se a pacientes com epilepsia extremamente refratária

12

Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica

David G. Standaert e Joshua M. Galanter

Introdução
Caso
Bioquímica e Biologia Celular da Neurotransmissão Dopaminérgica
Armazenamento, Liberação, Recaptação e Inativação da Dopamina
Receptores de Dopamina
Vias Centrais da Dopamina
Dopamina e o Controle do Movimento: Doença de Parkinson
Fisiologia das Vias Nigroestriatais
Fisiopatologia
Classes e Agentes Farmacológicos
Precursores da Dopamina
Agonistas dos Receptores de Dopamina
Inibidores do Metabolismo da Dopamina
Farmacologia Não-Dopaminérgica na Doença de Parkinson
Dopamina e Transtornos do Pensamento: Esquizofrenia
Fisiopatologia
Classes e Agentes Farmacológicos
Agentes Antipsicóticos Típicos
Agentes Antipsicóticos Atípicos
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

A dopamina (DA) é um neurotransmissor catecolamínico que atua como alvo terapêutico para alguns dos distúrbios importantes do sistema nervoso central (SNC), incluindo a doença de Parkinson e a esquizofrenia. A DA também é um precursor dos outros neurotransmissores catecolamínicos, a norepinefrina e a epinefrina. O mecanismo envolvido na neurotransmissão das catecolaminas possui diversos componentes, que são compartilhados entre os membros da classe, incluindo enzimas de biossíntese e metabólicas. Existem também componentes que são especializados para membros individuais da classe, incluindo bombas de recaptação e receptores pré-sinápticos e pós-sinápticos. Este capítulo apresenta os princípios subjacentes aos tratamentos atuais das doenças que envolvem, direta ou indiretamente, alterações na neurotransmissão dopaminérgica. O capítulo começa com uma discussão da bioquímica e da biologia celular da neurotransmissão dopaminérgica e localização dos principais sistemas DA no cérebro. Uma vez fornecida essa base de conhecimentos, o capítulo explora a fisiologia, a fisiopatologia e a farmacologia da **doença de Parkinson**, que resulta da perda específica de neurônios em um desses sistemas DA, e da **esquizofrenia**, que é atualmente tratada, em parte, com fármacos que inibem a neurotransmissão dopaminérgica.

■ Caso

Mark S, um homem de 55 anos de idade, procura o seu médico depois de perceber um tremor na mão direita, que apareceu gradualmente nesses últimos meses. Constatou que ele consegue manter a mão imóvel enquanto se concentra nela, mas que o tremor reaparece rapidamente se ele se distrai. Sua caligrafia tornou-se pequena e difícil de ler, e ele está tendo dificuldade em usar o *mouse* do computador. A esposa queixa-se de que ele deixou de sorrir e que o seu rosto tornou-se inexpressivo. Declara também que o marido está andando mais lentamente e que tem dificuldade em acompanhar o ritmo com que ela anda. Ao vê-lo entrar no consultório, o médico do Sr. S percebe que está andando curvado, com marcha curta e desajeitada. Ao exame físico, o médico constata que o Sr. S apresenta aumento do tônus e rigidez em roda dentada nos membros superiores, particularmente do lado direito; além disso, é significativamente mais lento do que o normal na execução de movimentos alternados rápidos. O médico conclui que os sinais e os sintomas do Sr. S mais provavelmente representam os estágios iniciais da doença de Parkinson e prescreve então uma prova terapêutica de levodopa.

QUESTÕES

- **1.** De que maneira a perda seletiva de neurônios dopaminérgicos resulta em sintomas como aqueles observados no Sr. S?
- **2.** Qual deverá ser o efeito da levodopa sobre a evolução da doença do Sr. S?
- **3.** Como a resposta do Sr. S à levodopa irá se modificar com o decorrer do tempo?
- **4.** A levodopa constitui a melhor escolha para o Sr. S nesse estágio da doença?

BIOQUÍMICA E BIOLOGIA CELULAR DA NEUROTRANSMISSÃO DOPAMINÉRGICA

A **dopamina** pertence à família de **catecolaminas** de neurotransmissores. Além da dopamina, essa família inclui a **norepinefrina** (NE) e a **epinefrina** (EPI). Como o próprio nome sugere, a estrutura básica das catecolaminas consiste em um catecol (3,4-diidroxibenzeno) conectado a um grupo amina por uma ponte etil (Fig. 12.1A). No Cap. 7, foi discutido que as vias catecolaminérgicas no cérebro possuem uma organização de "fonte única-divergente", uma vez que surgem de pequenos grupos de neurônios catecolaminas, que dão origem a projeções amplamente divergentes. As catecolaminas do SNC modulam a função da neurotransmissão de ponto a ponto e afetam processos complexos, como humor, atenção e emoção.

O aminoácido neutro **tirosina** é o precursor de todas as catecolaminas (Fig. 12.1B). A maior parte da tirosina é obtida da dieta, e uma pequena proporção também pode ser sintetizada no fígado a partir da **fenilalanina**. A primeira etapa na síntese de DA consiste na conversão da tirosina em **L-DOPA** (l -3,4-diidroxifenilalanina ou levodopa) por oxidação da posição 3 no anel de benzeno. Essa reação é catalisada pela enzima **tirosina hidroxilase** (TH), uma ferro-enzima (que contém ferro) constituída de quatro subunidades idênticas, tendo, cada uma delas, cerca de 60 kDa. Além do Fe^{2+}, o TH também necessita do co-fator tetraidrobiopterina, que é oxidada a diidrobiopterina durante a reação. É importante assinalar que a oxidação da tirosina a l -DOPA é a etapa que limita a velocidade na produção não apenas da DA, mas também de todos os neurotransmissores da família das catecolaminas.

A próxima e última etapa na síntese de DA consiste na conversão da l -DOPA em DA pela enzima **aminoácido aromático descarboxilase (AADC)**. A AADC cliva o grupo carboxila do carbono α da cadeia lateral de etilamina, liberando dióxido de carbono. A AADC requer o co-fator fosfato de piridoxal. Embora a AADC seja algumas vezes designada como "DOPA descarboxilase", é indiscriminada na sua capacidade de clivar grupos carboxila dos carbonos α de todos os aminoácidos aromáticos e está envolvida na síntese de transmissores não-catecóis, como a serotonina. A AADC é abundante no cérebro. É expressa por neurônios dopaminérgicos, mas também está presente em células não-dopaminérgicas e na glia. Além disso, a AADC é expressa em quase todos os tipos celulares do corpo.

Nos neurônios dopaminérgicos, o produto final da via de síntese das catecolaminas é a dopamina. Nas células que secretam a catecolamina NE, a DA é convertida em NE pela enzima **dopamina β-hidroxilase**. Em outras células, a NE pode ser convertida subseqüentemente em epinefrina pela **feniletanolamina N-metiltransferase**. Os neurônios dopaminérgicos carecem de ambas as enzimas, porém é importante ter em mente toda a via de biossíntese das catecolaminas, visto que a manipulação farmacológica da biossíntese de DA também pode alterar a produção de NE e de EPI. Para uma discussão mais completa das últimas duas etapas na síntese de NE e EPI, ver o Cap. 9.

Fig. 12.1 Síntese das catecolaminas. A. As catecolaminas consistem em um núcleo de catecol com uma cadeia lateral de etilamina (*grupo R*). O grupo R é a etilamina na dopamina, a hidroxietilamina na norepinefrina e a N-metil-hidroxietilamina na epinefrina. **B.** A dopamina é sintetizada a partir do aminoácido tirosina através de uma série de reações em etapas. Nas células que contêm dopamina β-hidroxilase, a dopamina pode ser ainda convertida em norepinefrina; nas células que também contêm feniletanolamina N-metiltransferase, a norepinefrina pode ser convertida em epinefrina.

ARMAZENAMENTO, LIBERAÇÃO, RECAPTAÇÃO E INATIVAÇÃO DA DOPAMINA

A DA é sintetizada a partir da tirosina no citoplasma do neurônio e, a seguir, é transportada no interior de vesículas secretoras para armazenamento e liberação (Fig. 12.2). São necessárias duas bombas moleculares separadas para o transporte da DA nas vesículas sinápticas. Uma ATPase de prótons concentra prótons na vesícula, criando um gradiente eletroquímico caracterizado por pH intravesicular baixo (isto é, concentração elevada de pró-

tons) e um interior eletropositivo da vesícula. Esse gradiente é explorado por um antiportador de prótons, o **transportador de monoaminas vesicular (VMAT)**, que permite o deslocamento de prótons ao longo do gradiente (para fora da vesícula) enquanto efetua o transporte simultâneo de DA para dentro da vesícula, contra o seu gradiente de concentração. Com a estimulação da célula nervosa, as vesículas de armazenamento de DA fundem-se com a membrana plasmática de modo dependente de Ca^{2+}, liberando DA na fenda sináptica. A DA na fenda pode ligar-se tanto a receptores de DA pós-sinápticos quanto a auto-receptores de DA pré-sinápticos (ver adiante).

Existem vários mecanismos para remover a DA sináptica e interromper o sinal produzido pelo neurotransmissor. A maior parte da DA liberada na fenda sináptica é transportada de volta à célula pré-sináptica por uma proteína de 11 domínios transmembrana, o **transportador de dopamina (DAT)**. O DAT pertence à família de bombas de recaptação de catecolaminas. A recaptação da DA envolve o transporte do neurotransmissor contra o seu gradiente de concentração e, por conseguinte, requer uma fonte de energia. Por essa razão, o DAT acopla a recaptação de dopamina com o co-transporte de Na^+ ao longo de seu gradiente de concentração na célula. Com efeito, tanto o Na^+ quanto o Cl^- são co-transportados com a DA no interior da célula. Como o gradiente de Na^+ é mantido pela bomba de Na^+/K^+-ATPase, a recaptação de DA depende indiretamente da presença de uma bomba de Na^+/K^+ funcional. A DA captada no interior da célula pré-sináptica pode ser reciclada em vesículas para uso subseqüente na neurotransmissão (pelo VMAT) ou pode ser degradada pela ação das enzimas **monoamina oxidase (MAO)** ou **catecol-O-metil transferase (COMT)** (Fig. 12.3).

A MAO é uma enzima-chave cuja função consiste em interromper a ação das catecolaminas tanto no cérebro quanto na periferia. A MAO é encontrada em duas isoformas: a MAO-A, que é expressa no cérebro, bem como na periferia, e a MAO-B, que se concentra no SNC. Ambas as isoformas da MAO podem degradar a dopamina, bem como uma ampla variedade de compostos monoamínicos. Em condições normais, a MAO-B é responsável pelo catabolismo da maior parte da dopamina do SNC. As diferentes funções desempenhadas pelas isoformas da MAO são terapeuticamente importantes. A inibição seletiva da MAO-B é utilizada para aumentar a função da dopamina no SNC e, em geral, é bem tolerada. Por outro lado, a inibição da MAO-A retarda a degradação de todas as catecolaminas centrais e periféricas; conforme assinalado no Cap. 9, a inibição da MAO-A pode levar a uma toxicidade potencialmente fatal quando combinada com agentes que liberam catecolaminas, como o simpaticomimético de ação indireta **tiramina**, que é encontrada em certos vinhos e queijos.

A DA sináptica que não é captada na célula pré-sináptica pode difundir-se para fora da fenda sináptica ou ser degradada pela ação da COMT. A COMT é expressa no cérebro, no fígado, no rim e no coração; inativa as catecolaminas pela adição de um grupo metila ao grupo hidroxila na posição 3 do anel benzeno. No SNC, a COMT é expressa primariamente pelos neurônios. A ação seqüencial da COMT e da MAO degrada a DA ao metabólito estável, o **ácido homovanílico (HVA)**, que é excretado na urina (Fig. 12.3).

RECEPTORES DE DOPAMINA

Os receptores de dopamina são membros da família de proteínas receptoras acopladas à proteína G. Originalmente, as propriedades dos receptores de dopamina foram classificadas de acordo com seu efeito sobre a formação de AMP cíclico

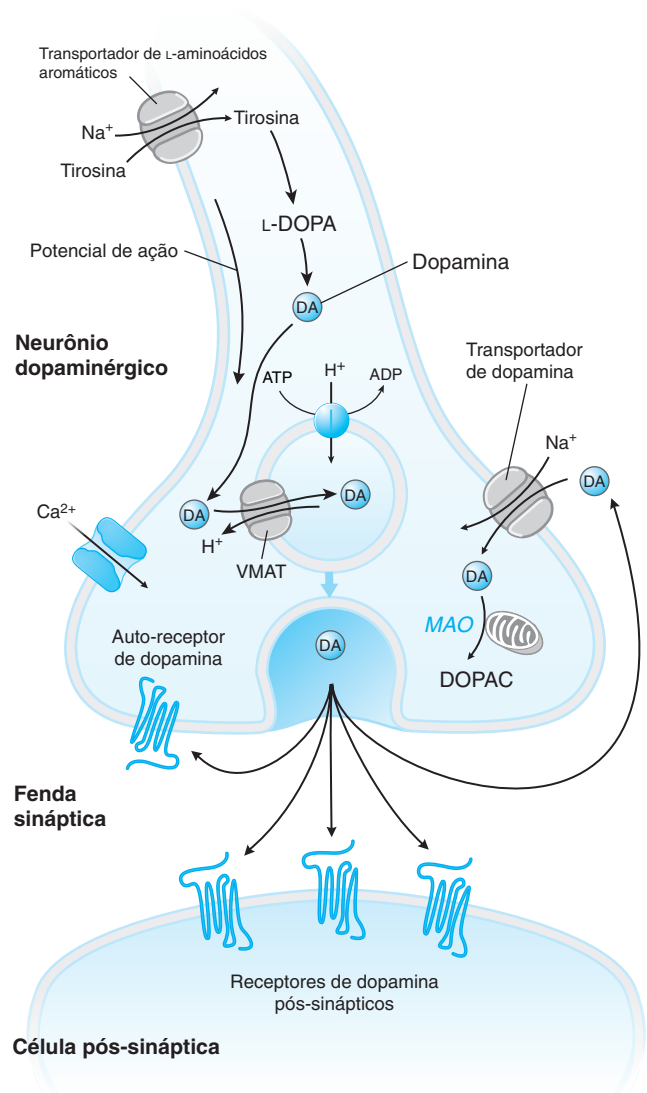



Fig. 12.2 Neurotransmissão dopaminérgica. A dopamina (DA) é sintetizada no citoplasma e transportada em vesículas secretoras pela ação de um antiportador de prótons não-seletivo de monoaminas (VMAT), que é impulsionado pelo gradiente eletroquímico criado por uma ATPase de prótons. Com estimulação da célula nervosa, a DA é liberada na fenda sináptica, onde o neurotransmissor pode estimular receptores dopamínicos pós-sinápticos e auto-receptores dopamínicos pré-sinápticos. A DA é transportada para fora da fenda sináptica pelo transportador de dopamina (DAT) seletivo acoplado ao Na^+. A DA citoplasmática é retransportada para dentro das vesículas secretoras pelo VMAT ou degradada pela enzima monoamina oxidase (MAO).

(cAMP): a ativação dos receptores de classe D1 leva a um aumento do cAMP, enquanto a ativação dos receptores da classe D2 inibe a produção de cAMP (Fig. 12.4). Estudos subseqüentes levaram à clonagem das proteínas receptoras, revelando cinco receptores distintos, codificados, cada um deles, por um gene separado. Todos os receptores de DA conhecidos exibem a estrutura típica dos receptores acoplados à proteína G, com sete domínios transmembrana. A classe **D1** contém dois receptores de dopamina (D1 e D5), enquanto a classe **D2** contém três receptores (D2, D3 e D4). Existem duas formas alternativas da proteína D2, $D2_S$ (isto é, curta) e $D2_L$ (isto é, longa), que representam variantes de junção alternativas do mesmo gene; sua diferença reside na terceira alça citoplasmática, que afeta a interação com a proteína G, mas não a ligação à dopamina.

As cinco proteínas receptoras diferentes de dopamina possuem distribuições distintas no cérebro (Fig. 12.5). Ambos os receptores D1 e D2 são expressos em altos níveis no **estria-**

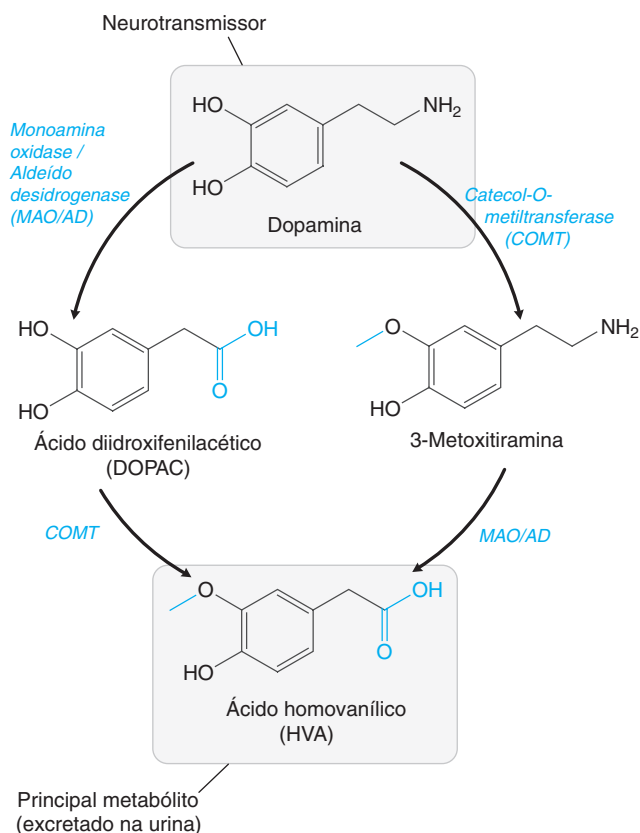



Fig. 12.3 Metabolismo das catecolaminas. A dopamina é metabolizada a ácido homovanílico (HVA) através de uma série de reações. A dopamina é oxidada ao ácido diidroxifenilacético (DOPAC) pela ação seqüencial das enzimas monoamina oxidase (MAO) e aldeído desidrogenase (AD). A seguir, a catecol-O-metiltransferase (COMT) oxida o DOPAC a HVA. Alternativamente, a dopamina é metilada a 3-metoxitiramina pela COMT e, em seguida, oxidada a HVA pela MAO e AD. O HVA, o metabólito mais estável da dopamina, é excretado na urina.

do (núcleo caudado e putâmen), onde desempenham um papel no controle motor dos **núcleos basais**, bem como no ***nucleus accumbens*** (ver Cap. 17) e **tubérculo olfatório**. Os receptores D2 também são expressos em altos níveis nos **lactótrofos** da adeno-hipófise, onde regulam a secreção de prolactina (ver Cap. 25). Acredita-se que os receptores D2 desempenhem um papel na **esquizofrenia**, visto que muitas medicações antipsicóticas exibem alta afinidade por esses receptores (ver adiante), embora a localização dos receptores D2 envolvidos ainda não tenha sido elucidada. Os receptores D3 e D4 estão relacionados aos receptores D2 em nível tanto estrutural quanto funcional e também podem estar envolvidos na patogenia da esquizofrenia. Ocorre expressão de altos níveis dos receptores D3 no **sistema límbico**, incluindo o *nucleus accumbens* e o tubérculo olfatório, enquanto os receptores D4 foram localizados no **córtex frontal**, **diencéfalo** e tronco encefálico. Os receptores D5 apresentam uma distribuição esparsa e são expressos em baixos níveis, principalmente no **hipocampo**, **tubérculo olfatório** e **hipotálamo**.

A regulação da formação de cAMP constitui a característica que define as classes de receptores de dopamina, porém os receptores dopamínicos também podem afetar outros aspectos da função celular, dependendo de sua localização e ligação a sistemas de segundos mensageiros. Os receptores de dopamina são expressos, em sua maioria, sobre a superfície de neurônios pós-sinápticos, nas sinapses dopaminérgicas. A densidade desses receptores é estreitamente controlada através da inserção e remoção reguladas das proteínas do receptor de dopamina da membrana pós-sináptica. Os receptores DA também são expressos em nível pré-sináptico, nas terminações dos neurônios dopaminérgicos. Os receptores de dopamina pré-sinápticos, cuja maior parte pertence à classe D2, atuam como **auto-receptores**. Esses auto-receptores percebem o fluxo excessivo de dopamina a partir da sinapse e reduzem o tônus dopaminérgico, diminuindo a síntese de DA no neurônio pré-sináptico e reduzindo a taxa de descarga neuronal e a liberação de dopamina. Ocorre inibição da síntese de DA através da infra-regulação da atividade TH dependente do cAMP, enquanto o efeito inibitório sobre a liberação de DA e a descarga neuronal deve-se, em parte, a um mecanismo distinto que envolve a modulação dos canais de K^+ e de Ca^{2+}. O aumento da abertura dos canais de K^+ resulta em uma maior corrente que hiperpolariza o neurônio, de modo que é necessária uma maior despolarização para atingir o limiar de descarga. A diminuição da abertura dos canais de Ca^{2+} resulta em níveis diminuídos de Ca^{2+} intracelular. Como o Ca^{2+} é necessário para o deslocamento da vesícula sináptica e a sua fusão com a membrana pré-sináptica, a diminuição dos níveis intracelulares de Ca^{2+} resulta em liberação diminuída de dopamina.

VIAS CENTRAIS DA DOPAMINA

Os neurônios dopaminérgicos centrais originam-se, em sua maior parte, em áreas distintas do cérebro, como mostra a Fig. 12.6 (ver também Fig. 7.8), e possuem projeções divergentes. Podem ser distinguidas três vias principais. O maior trato DA no cérebro é o sistema **nigroestriatal**, que contém cerca de 80% da DA do cérebro. Esse trato projeta-se rostralmente dos corpos celulares na **parte compacta** da **substância negra** até as terminações que inervam ricamente o núcleo caudado e putâmen, dois núcleos que, em seu conjunto, são denominados **estriado**. O estriado é assim designado pelo aspecto listrado dos tratos de fibras brancas que correm por ele; a substância negra é assim denominada pela pigmentação negra que resulta da decomposição da DA em melanina. Os neurônios dopaminérgicos do sistema nigroestriatal estão envolvidos na estimulação do movimento intencional. Sua degeneração resulta em doença de Parkinson.

Medialmente à substância negra, existe uma área de corpos celulares dopaminérgicos no mesencéfalo, denominada **área tegmental ventral (ATV)**. A ATV possui projeções amplamente divergentes que inervam muitas áreas do prosencéfalo, mais notavelmente o córtex cerebral, o *nucleus accumbens* e outras estruturas límbicas. Esses sistemas desempenham um papel importante e complexo (que ainda está pouco elucidado) na motivação, no pensamento orientado para metas, na regulação do afeto e no reforço positivo (recompensa). O comprometimento dessas vias pode estar envolvido no desenvolvimento da **esquizofrenia**; conforme discutido adiante, o bloqueio da neurotransmissão adrenérgica pode levar a uma remissão dos sintomas psicóticos. (Ver Cap. 17 para uma discussão mais completa da via de recompensa.)

Os corpos celulares que contêm DA nos **núcleos arqueado** e **periventricular** do hipotálamo projetam axônios para a eminência mediana do hipotálamo. Esse sistema é conhecido como via **túbero-infundibular**. A dopamina é liberada por esses neurônios na circulação porta que conecta a eminência mediana com a adeno-hipófise e inibe tonicamente a liberação de prolactina pelos lactótrofos da hipófise.

Uma quarta estrutura anatômica, a **área postrema** localizada no assoalho do quarto ventrículo, também constitui um alvo para terapia dopaminérgica. A área postrema contém apenas um

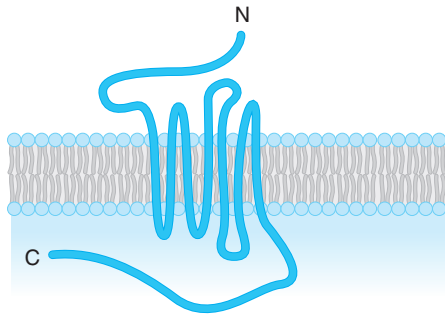
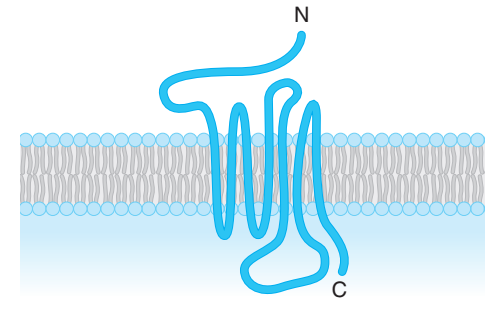



Fig. 12.4 Famílias de receptores de dopamina. Os cinco subtipos de receptores de dopamina (D1–D5) podem ser classificados em duas grandes famílias de receptores. A família do receptor D1 apresenta uma longa cauda C-terminal e uma alça citoplasmática curta entre as hélices 5 e 6 transmembrana, enquanto a família do receptor D2 apresenta uma cauda C-terminal curta e uma longa alça citoplasmática entre as hélices 5 e 6. A estimulação da família D1 é excitatória, aumentando os níveis de cAMP e de Ca^{2+} intracelular e ativando a proteinocinase C (PKC). A estimulação da família D2 é inibitória, diminuindo os níveis de cAMP e de Ca^{2+} intracelular e hiperpolarizando a célula. Os cinco subtipos de receptores exibem padrões distintos de distribuição no sistema nervoso central. No subtipo de receptor D2, existem as isoformas $D2_S$ e $D2_L$ (*não mostradas*). IP_3, trifosfato de inositol; DAG, diacilglicerol.

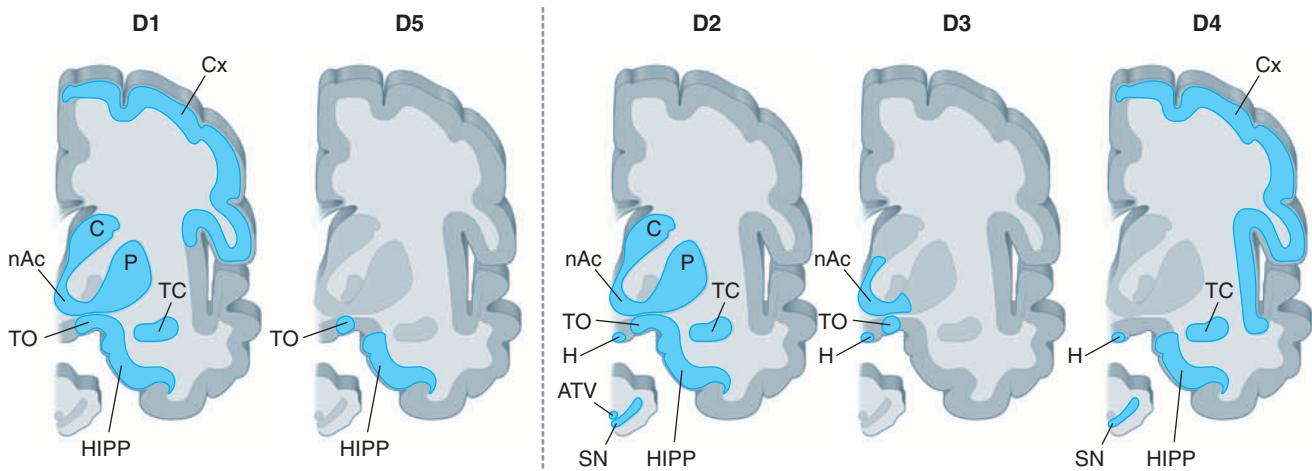



Fig. 12.5 Localização dos receptores de dopamina no cérebro. A localização dos cinco subtipos de receptores de dopamina no cérebro humano, determinada pela localização dos mRNA dos receptores em regiões correspondentes do cérebro do rato, é mostrada em *azul* em corte coronal. Ambos os receptores D1 e D2 localizam-se no núcleo caudado e putâmen (o estriado), no *nucleus accumbens*, na tonsila do cerebelo, no tubérculo olfatório e no hipocampo. Além disso, os receptores D1 são encontrados no córtex cerebral, enquanto os receptores D2 estão presentes na substância negra, na área tegmental ventral e no hipocampo. Abreviaturas: ATV = área tegmentar ventral, C = núcleo caudado, Cx = córtex cerebral, H = hipotálamo, HIPP = hipocampo, nAc = *nucleus accumbens,* P = putâmen, SN = substância negra, TC = tonsila do cerebelo, TO = tubérculo olfatório.

número modesto de neurônios de dopamina intrínsecos, porém uma alta densidade de receptores dopamínicos (principalmente da classe D2). A área postrema é um dos **órgãos circunventriculares** que atuam como quimiorreceptores sangüíneos. Ao contrário do restante do cérebro, os vasos sangüíneos nos órgãos circunventriculares são fenestrados, permitindo uma comunicação entre o sangue e o SNC (isto é, os órgãos circunventriculares estão "fora" da barreira hematoencefálica (BHE)). A estimulação dos receptores de DA na área postrema ativa os centros do vômito do cérebro e constitui uma das causas de **vômito**. Os fármacos que bloqueiam os receptores D2 de dopamina são utilizados no tratamento da náusea e dos vômitos.

A ocorrência de um distúrbio em qualquer um desses sistemas dopaminérgicos pode resultar em doença. A doença de Parkinson, que é causada por uma desregulação da neurotransmissão dopamínica, e a esquizofrenia, que também resulta de

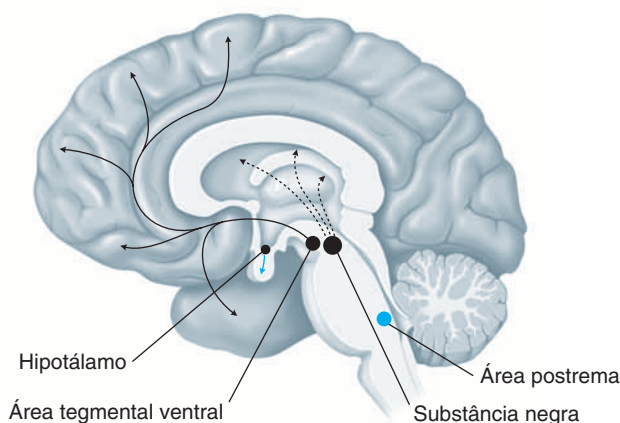



Fig. 12.6 Vias centrais de dopamina. Os neurônios dopaminérgicos originam-se de certo número de núcleos específicos no cérebro. Os neurônios que se originam no hipotálamo e projetam-se para a hipófise (*seta azul*) são tonicamente ativos e inibem a secreção de prolactina. Os neurônios que se projetam da substância negra para o estriado (*setas em pontilhado*) regulam o movimento. Acredita-se que os neurônios dopaminérgicos que se projetam da área tegmental ventral para o sistema límbico e o córtex pré-frontal (*setas pretas cheias*) desempenham papéis na regulação do humor e do comportamento. A área postrema contém uma alta densidade de receptores de dopamina, e a estimulação desses receptores ativa os centros do vômito do cérebro.

uma neurotransmissão dopamínica anormal, são dois desses exemplos. Essas duas doenças e as intervenções farmacológicas utilizadas no seu tratamento são discutidas adiante. Como a manipulação farmacológica dos sistemas dopaminérgicos nem sempre é específica de determinado sistema, é possível prever muitos dos efeitos adversos dos fármacos que atuam sobre esses sistemas, com base nos seus efeitos nos outros sistemas dopaminérgicos.

DOPAMINA E O CONTROLE DO MOVIMENTO: DOENÇA DE PARKINSON

FISIOLOGIA DAS VIAS NIGROESTRIATAIS

Os núcleos basais desempenham um papel fundamental na regulação do movimento voluntário e constituem o local da patologia na doença de Parkinson. Os núcleos basais não possuem conexão direta com os neurônios motores espinais e, por conseguinte, não controlam diretamente os movimentos individuais dos músculos. Na verdade, a sua função consiste em auxiliar a aprendizagem dos padrões coordenados de movimento e facilitar a execução dos padrões motores aprendidos. A dopamina desempenha um papel central na operação desse sistema ao sinalizar quando movimentos desejados são executados com sucesso e impulsionando o processo de aprendizagem.

Em nível anatômico, os núcleos basais formam uma alça reentrante ao receber impulsos do córtex cerebral, processar essa informação no contexto do influxo dopaminérgico da substância negra e devolver a informação ao córtex através do tálamo. O circuito interno dos núcleos basais é constituído de vários componentes. O estriado (núcleo caudado e putâmen) é o núcleo de influxo primário do sistema, enquanto a parte interna do globo pálido e a parte reticulada da substância negra são os núcleos de descarga. São interconectados através de dois internúcleos, o núcleo subtalâmico e a parte externa do globo pálido.

Grande parte do processamento da informação efetuada pelos núcleos basais ocorre no estriado. Os impulsos corticais para essa estrutura são excitatórios e utilizam o glutamato como transmissor. O estriado também é o alvo da via nigroestriatal dopaminérgica. Os neurônios no estriado são de vários tipos. Os neurônios são, em sua maioria, neurônios "espinhosos médios". Essas células são crivadas com espinhos que recebem impulsos de axônios corticoestriatais. Esses neurônios espinhosos médios liberam o transmissor inibitório GABA e emitem suas projeções para dois alvos distais, formando a **via direta** e a **via indireta** (Fig. 12.7). O estriado também contém várias populações pequenas, porém importantes, de interneurônios, incluindo neurônios que liberam acetilcolina. Esses interneurônios participam na intercomunicação entre as vias direta e indireta.

O equilíbrio de atividade entre as vias direta e indireta regula o movimento. A via direta, formada por neurônios estriatais que expressam primariamente receptores D1 de dopamina, projeta-se diretamente para a saída dos núcleos basais, o segmento interno do **globo pálido**. Estes últimos neurônios inibem tonicamente o tálamo, que, por sua vez, envia projeções excitatórias ao córtex que dão início ao movimento. Dessa maneira, a ativação da via direta desinibe o tálamo, isto é, *a via direta estimula o movimento*. A via indireta, formada por neurônios estriatais que expressam predominantemente receptores D2, projeta-se para o segmento externo do globo pálido, que, por sua vez, inibe neurônios no **núcleo subtalâmico**. Os neurônios no núcleo subtalâmico são neurônios glutamatérgicos excitatórios que se projetam para o segmento interno do globo pálido. Em conseqüência dessa via em múltiplas etapas, a ativação da via indireta desinibe os neurônios do núcleo subtalâmico, que, por sua vez, estimulam neurônios no segmento interno do globo pálido a inibir o tálamo, isto é, *a via indireta inibe o movimento*.

A expressão diferencial dos receptores D1 e D2 nas duas vias leva a diferentes efeitos da estimulação dopaminérgica. A presença de níveis aumentados de dopamina no estriado tende a ativar neurônios que expressam D1 na via direta, enquanto inibe os neurônios da via indireta que expressam D2. Observe que ambos os efeitos promovem o movimento. O efeito oposto é observado na doença de Parkinson, um estado de deficiência de dopamina: a via direta apresenta uma redução de atividade, enquanto a via indireta encontra-se hiperativa, resultando em redução do movimento.

Naturalmente, esse modelo de função dos núcleos basais é muito simplificado, porém tem sido útil para desenvolver uma compreensão mais profunda do modo pelo qual os núcleos basais atuam. Uma importante dedução feita com base nesse modelo é a de que, na doença de Parkinson, a via indireta (e, em particular, o núcleo subtalâmico) deve estar hiperativa. Essa previsão foi comprovada diretamente por registros elétricos feitos em pacientes vivos com doença de Parkinson. Além disso, tratamentos cirúrgicos voltados para o núcleo subtalâmico, como estimulação cerebral profunda nesse local, são, hoje em dia, freqüentemente utilizados no tratamento da doença de Parkinson quando a abordagem farmacológica é inadequada.

FISIOPATOLOGIA

Na doença de Parkinson, ocorre uma perda seletiva de neurônios dopaminérgicos na **parte compacta da substância negra** (Fig. 12.7). A extensão da perda é profunda, com destruição de pelo menos 70% dos neurônios quando aparecem pela primeira vez os sintomas; com freqüência, observa-se uma perda de 95% dos neurônios na necropsia. A destruição desses neurônios resulta nas características fundamentais da doença: bradicinesia, ou

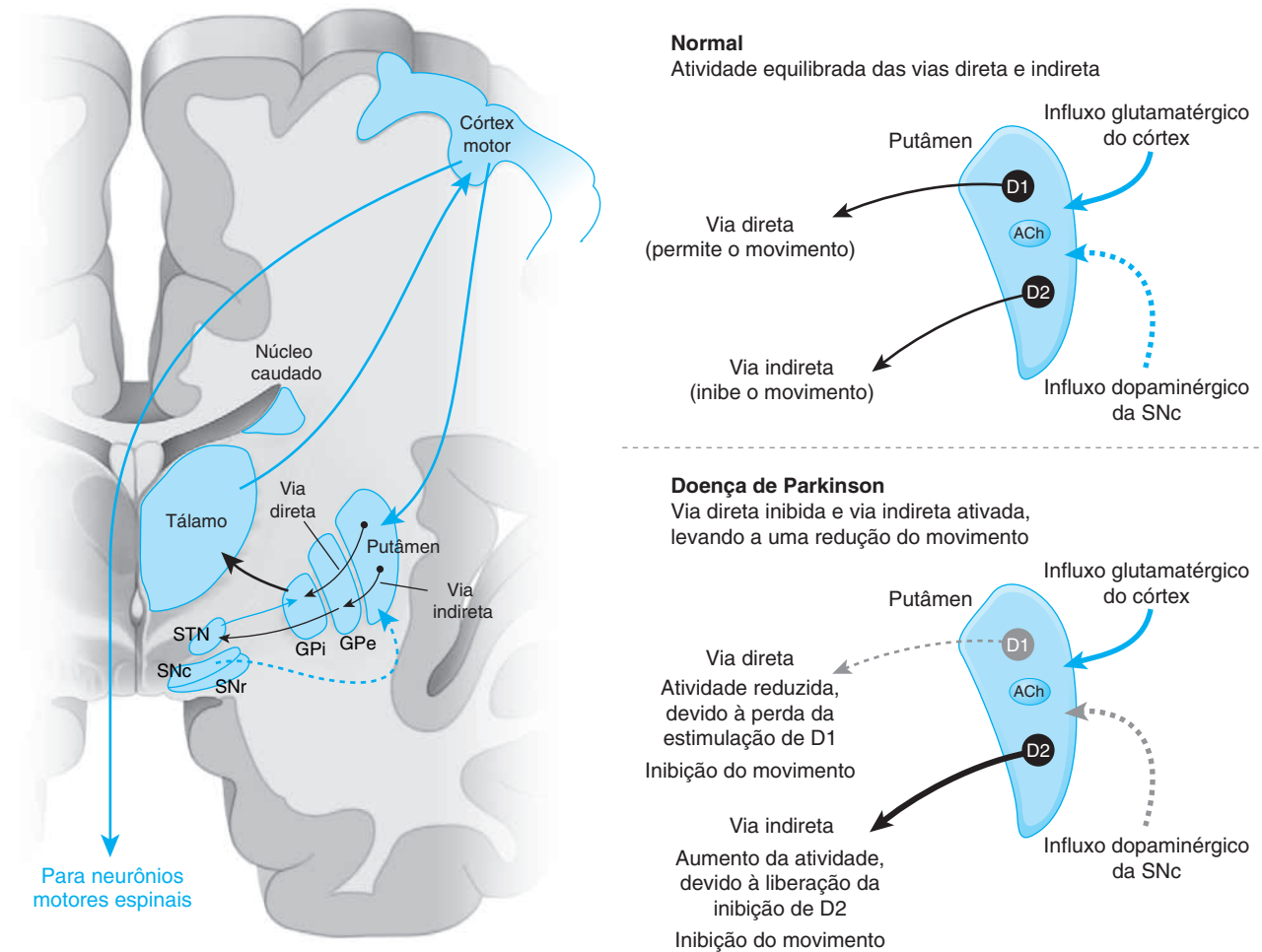



Fig. 12.7 Efeito da doença de Parkinson sobre as vias dopaminérgicas que regulam o movimento. Duas vias principais nos núcleos da base regulam o movimento: a via indireta, que inibe o movimento, e a via direta, que permite a realização de movimento. A dopamina inibe a via indireta e estimula a via direta, resultando em uma tendenciosidade efetiva que permite o movimento voluntário. As vias excitatórias são mostradas em *azul,* e as vias inibitórias, em *preto.* A via direta emite sinais do hipotálamo para o GPi, o tálamo e o córtex, enquanto a via indireta emite sinais do putâmen para o GPe, o STN, o GPi, o tálamo e o córtex. GPi, segmento interno do globo pálido. GPe, segmento externo do globo pálido. SNc, parte compacta da substância negra. SNr, parte reticulada da substância negra. STN, núcleo subtalâmico. **Detalhe:** Os neurônios das vias tanto direta quanto indireta no putâmen recebem influxos do sistema dopaminérgico nigroestriatal (*seta azul pontilhada*) e dos sistemas glutamatérgicos corticais (*seta azul cheia*), processam esses influxos no contexto de influências colinérgicas locais (*ACh*) e transmitem um efluxo GABAérgico (*não ilustrado*). A degeneração dos neurônios dopaminérgicos na substância negra resulta em estimulação deficiente da via direta (que permite o movimento) e inibição insuficiente da via indireta (que inibe o movimento). O resultado final consiste em escassez de movimento. A *seta cinza pontilhada* indica uma atividade diminuída causada pela estimulação deficiente, enquanto a *seta preta espessa* indica aumento de atividade produzido pela inibição insuficiente.

lentidão anormal dos movimentos; rigidez, uma resistência ao movimento passivo dos membros; comprometimento do equilíbrio postural, que predispõe a quedas; e tremor característico quando os membros estão em repouso.

Os mecanismos subjacentes à destruição dos neurônios DA na substância negra na doença de Parkinson ainda não estão totalmente elucidados. Foram implicados tanto fatores ambientais quanto influências genéticas. Em 1983, o desenvolvimento inesperado de doença de Parkinson em usuários do opióide sintético meperidina (ver Cap. 16) levou ao reconhecimento do primeiro agente que provoca diretamente doença de Parkinson e à prova cabal de que fatores ambientais podem causar doença de Parkinson. Esses indivíduos, que eram jovens e sadios nos demais aspectos, desenvolveram repentinamente sintomas parkinsonianos graves que responderam à levodopa. Todos os casos foram relacionados a um único lote contaminado de meperidina que tinha sido sintetizada em um laboratório improvisado. Foi constatado ser o contaminante a **1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP)**, que se forma como impureza na síntese da meperidina quando a sua produção é efetuada por um período muito longo ou em temperatura muito alta. Estudos realizados em primatas não-humanos mostraram que a MPTP é oxidada no cérebro a MPP^+ (1-metil-4-fenil-piridínio), que é seletivamente tóxico para os neurônios da substância negra. Apesar das pesquisas extensas, não parece existir nenhuma quantidade significante de MPTP no meio ambiente comum, e a própria MPTP não constitui o fator etiológico da maioria dos casos de doença de Parkinson. Entretanto, podem existir outros fatores ambientais que tenham um efeito mais sutil sobre o desenvolvimento da doença, como exposição a certos pesticidas.

Pesquisas recentes estabeleceram que certos fatores genéticos podem causar doença de Parkinson. Os exemplos mais bem estudados são famílias com mutações na proteína α-sinucleína, levando a uma forma autossômica dominante de doença de Parkinson. Embora a sua função não esteja bem elucidada, essa proteína parece estar envolvida na formação de vesículas de neurotransmissores e na liberação de dopamina no cérebro. Foram identificados pelo menos quatro outros genes como causa de doença de Parkinson em uma ou mais famílias. Essas descobertas genéticas forneceram indícios importantes na biologia

da doença de Parkinson e permitiram o desenvolvimento de modelos de drosófila e camundongos transgênicos, que servem de plataforma para o desenvolvimento de novos tratamentos. Embora essas descobertas genéticas tenham proporcionado um maior conhecimento da biologia da doença de Parkinson, é importante assinalar que todas as diferentes causas genéticas identificadas até o momento respondem por menos de 5% dos casos, e que a maioria dos casos continua sendo de etiologia desconhecida. A etiologia da doença de Parkinson na maioria dos pacientes é provavelmente multifatorial, com contribuições de fatores tanto genéticos quanto ambientais.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

A doença de Parkinson é uma afecção progressiva. A perda dos neurônios dopaminérgicos começa uma década ou mais antes do aparecimento efetivo dos sintomas, e essa perda continua de modo inexorável. Todos os tratamentos atualmente disponíveis são *sintomáticos*, o que significa dizer que eles tratam os sintomas, mas não alteram o processo degenerativo subjacente. Esses tratamentos sintomáticos são muito úteis e podem restaurar a função e a qualidade de vida durante muitos anos, porém a evolução da doença leva finalmente a uma crescente dificuldade no controle desses sintomas. Além disso, algumas manifestações da doença de Parkinson não respondem bem às medicações atuais, particularmente o comprometimento cognitivo e a demência que caracterizam os estágios avançados da doença e que resultam da extensão do processo mórbido do sistema dopaminérgico para outras áreas do cérebro. A meta de grande parte da pesquisa atual consiste em desenvolver tratamentos **neuroprotetores** e **neurorrestauradores**, capazes de retardar ou eliminar a necessidade de tratamento sintomático e evitar as complicações tardias da doença.

As intervenções farmacológicas atualmente utilizadas na doença de Parkinson visam, em sua maioria, à restauração dos níveis de DA no cérebro. Em geral, as medicações empregadas no manejo da doença de Parkinson podem ser divididas em precursores da DA, agonistas dos receptores de DA e inibidores da degradação de DA. Os tratamentos não-dopaminérgicos disponíveis, como agentes anticolinérgicos que modificam a função dos interneurônios estriatais, desempenham um papel menor, porém ainda útil.

Precursores da Dopamina

A **levodopa** foi utilizada pela primeira vez no tratamento da doença de Parkinson há mais de 30 anos e continua sendo o tratamento mais efetivo para a doença. A própria DA não é apropriada, visto que é incapaz de atravessar a BHE. Entretanto, o precursor imediato da DA, a l-DOPA (levodopa), é rapidamente transportado através da BHE pelo transportador de aminoácidos neutros (ver Cap. 7); uma vez no SNC, a l-DOPA é convertida em dopamina pela enzima AADC. Por conseguinte, a l-DOPA deve competir com outros aminoácidos neutros pelo seu transporte através da BHE, e a sua disponibilidade no SNC pode ser comprometida por refeições recentes de proteína (ver o caso descrito na introdução no Cap. 7).

A levodopa administrada por via oral é rapidamente convertida em dopamina pela AADC no trato gastrintestinal. Esse processo metabólico diminui a quantidade de levodopa capaz de alcançar a barreira hematoencefálica para o seu transporte no SNC e também aumenta os efeitos adversos periféricos que resultam da geração de dopamina na circulação periférica (predominantemente náusea, devido à ligação dessa dopamina aos receptores de dopamina na área postrema). Quando a levodopa é administrada isoladamente, apenas 1 a 3% da dose administrada alcançam o SNC em sua forma inalterada. Para reforçar os níveis de levodopa disponíveis para o cérebro e reduzir os efeitos adversos do metabolismo periférico da levodopa, ela é quase sempre administrada em combinação com **carbidopa**,

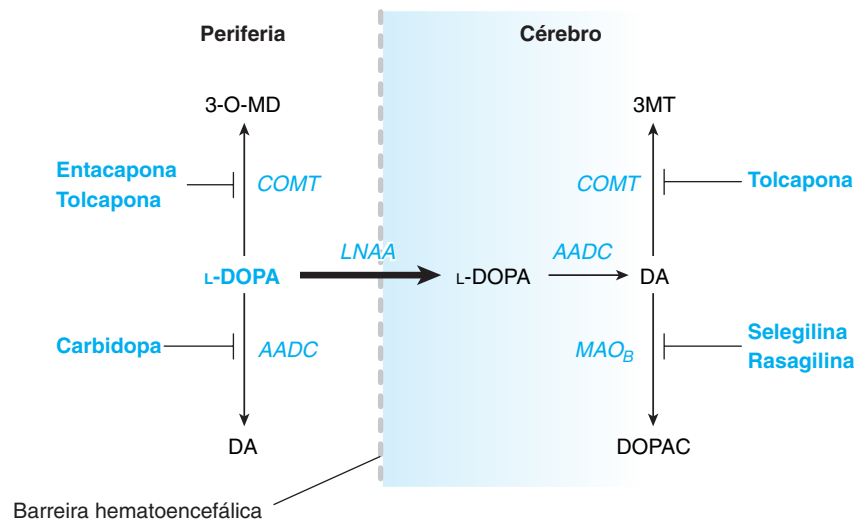



Fig. 12.8 Efeitos da carbidopa, dos inibidores da COMT e dos inibidores da MAO_B sobre o metabolismo periférico e central da levodopa. A levodopa (l-DOPA) administrada por via oral é metabolizada nos tecidos periféricos e no trato gastrintestinal (GI) pela l-aminoácido aromático descarboxilase (AADC), pela catecol-O-metiltransferase (COMT) e pela monoamina oxidase A (MAO_A; *não indicada*). Esse metabolismo diminui consideravelmente a dose efetiva de levodopa disponível para o cérebro e aumenta significativamente os efeitos adversos periféricos do fármaco. A carbidopa é um inibidor da AADC que não tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Quando se administra levodopa em combinação com carbidopa, uma maior fração da levodopa torna-se disponível para o cérebro. Por conseguinte, é necessária uma dose menor de levodopa para obter uma eficácia clínica, e o fármaco apresenta menos efeitos adversos graves na periferia. Ao inibir a COMT na periferia, a entacapona e a tolcapona aumentam, de modo semelhante, a fração de levodopa periférica disponível para o cérebro. A l-DOPA é transportada através da barreira hematoencefálica pelo transportador de l-aminoácidos neutros (LNAA) e metabolizada a dopamina (DA) pela AADC. No interior do cérebro, a DA é metabolizada pela COMT e pela MAO_B. A tolcapona (um inibidor da COMT) e a selegilina e rasagilina (inibidores seletivos da MAO_B) aumentam a eficiência do tratamento com levodopa ao inibir o metabolismo da DA no cérebro. 3-O-MD, 3-O-metilDOPA. DOPAC, ácido diidroxifenilacético. 3MT, 3-metoxitiramina.

um inibidor da AADC (Fig. 12.8). *A carbidopa impede efetivamente a conversão da levodopa em DA na periferia*. O aspecto importante é que, como a carbidopa não é capaz de atravessar a BHE, ela não interfere na conversão da levodopa em DA no SNC. A carbidopa aumenta a fração da levodopa administrada por via oral disponível no SNC de 1-3% (na ausência de carbidopa) para 10% (com carbidopa), permitindo uma redução significativa na dose de levodopa e uma diminuição na incidência de efeitos adversos periféricos.

Muitos pacientes com doença de Parkinson apresentam uma notável melhora sintomática com a combinação de levodopa e carbidopa, particularmente na fase inicial da doença. Com efeito, a obtenção de uma melhora sintomática após o início do tratamento com levodopa é considerada diagnóstica da doença de Parkinson. Entretanto, com o decorrer do tempo, a eficiência da levodopa declina. O uso contínuo resulta tanto em tolerância quanto em sensibilização à medicação, que se manifesta por um estreitamento drástico da janela terapêutica. À medida que o paciente continua tomando levodopa, ele necessita de uma maior quantidade do fármaco para produzir uma melhora clinicamente significativa dos sintomas. Esses pacientes desenvolvem flutuações na função motora, que incluem períodos de congelamento e aumento da rigidez, conhecidos como períodos "desligados", alternando com períodos de movimento normal ou até mesmo discinético, conhecidos como períodos "ligados". Esses períodos "ligados" ocorrem, em geral, pouco depois da administração de levodopa/carbidopa, quando uma grande quantidade de dopamina é liberada no estriado. Os períodos "ligados" podem ser inicialmente controlados pelo uso de doses menores da medicação, embora isso aumente a probabilidade de períodos "desligados". Os períodos "desligados" tendem a ocorrer quando os níveis plasmáticos de levodopa declinam e podem ser compensados por um aumento da dose de levodopa ou da freqüência de doses administradas. Com a evolução da doença, o controle desses sintomas torna-se cada vez mais difícil.

O efeito adverso mais profundo da levodopa consiste na sua tendência a causar **discinesias**, ou movimentos rítmicos incontroláveis da cabeça e do tronco. Esses movimentos aparecem em pelo menos metade de todos os pacientes dentro de 5 anos após o início do fármaco e, em geral, agravam-se com a evolução da doença. À semelhança do fenômeno de "liga/desliga" ou de intermitência, as discinesias estão habitualmente associadas à dose de levodopa, ocorrendo nos momentos de concentração plasmática máxima de levodopa. Por conseguinte, as discinesias também podem ser controladas inicialmente pelo uso de doses menores de levodopa a intervalos mais freqüentes. Infelizmente, à medida que a doença evolui, o tratamento contínuo leva a um agravamento das discinesias e do fenômeno de intermitência, a ponto de que ambos estão quase sempre presentes.

Embora as discinesias e as flutuações da função motora induzidas pela levodopa sejam complexas e pouco elucidadas, acredita-se que pelo menos dois fatores possam contribuir para esses efeitos adversos. Em primeiro lugar, a destruição contínua dos neurônios dopaminérgicos com a evolução da doença de Parkinson resulta numa incapacidade crescente do estriado de armazenar efetivamente a dopamina e também diminui a capacidade das terminações de dopamina de tamponar as concentrações sinápticas da dopamina. Em segundo lugar, o tratamento crônico com levodopa parece produzir adaptações nos neurônios pós-sinápticos no estriado. Em condições normais, as concentrações de dopamina nas sinapses estriatais são estreitamente reguladas. As grandes flutuações da concentração de dopamina produzidas pela administração intermitente de levodopa oral induzem alterações na expressão dos receptores de dopamina na superfície celular e nos eventos de sinalização pós-receptor. Essas adaptações pós-sinápticas alteram a sensibilidade da célula aos níveis sinápticos de dopamina, acentuando ainda mais as respostas associadas a concentrações altas (período "ligado", discinesia) e baixas (período "desligado", acinesia) do transmissor.

O declínio previsível de eficácia e o aumento dos efeitos adversos que resultam do tratamento prolongado com levodopa levaram a discussões sobre o momento apropriado de iniciar o tratamento da doença de Parkinson com levodopa e sobre os méritos relativos de retardar o uso desse fármaco nos estágios iniciais da doença. Estudos recentes sugeriram que pode haver vantagens no tratamento inicial com fármacos diferentes da levodopa, particularmente os agonistas do receptor de dopamina (ver adiante); todavia, essas alternativas podem levar a efeitos adversos mais graves do que os da levodopa, pelo menos em alguns pacientes. Além disso, a maioria dos pacientes inicialmente tratados com outros fármacos geralmente necessita de tratamento com levodopa em algum momento. A levodopa continua sendo o tratamento mais efetivo para a doença de Parkinson, e a sua administração deve ser iniciada tão logo outras terapias sejam incapazes de controlar efetivamente os sintomas parkinsonianos. Outras demoras no tratamento com levodopa estão associadas a uma taxa reduzida de controle dos sintomas e aumento da mortalidade.

Agonistas dos Receptores de Dopamina

Outra estratégia para aumentar a neurotransmissão dopaminérgica é utilizar diretamente como alvo o receptor de DA pós-sináptico através do uso de agonistas dos receptores de DA. Os derivados do esporão do centeio, como a **bromocriptina** (agonista D2) e a **pergolida** (D1 e D2), e os agonistas não-esporão do centeio, como o **pramipexole** (D3>D2) e o **ropinirol** (D3>D2), foram todos utilizados com sucesso como adjuvantes no tratamento com levodopa. Os agonistas dos receptores DA, como classe, possuem várias vantagens. Como se trata de moléculas não-peptídicas, esses fármacos não competem com a levodopa ou outros aminoácidos neutros pelo seu transporte através da BHE. Além disso, como não necessitam de conversão enzimática pela AADC, permanecem efetivos numa fase avançada da evolução da doença de Parkinson. Todos os agonistas do receptor de dopamina de uso atual apresentam meias-vidas mais longas que a da levodopa, permitindo o uso menos freqüente de doses e propiciando uma resposta mais uniforme às medicações.

A principal limitação ao uso dos agonistas dos receptores de dopamina consiste na sua tendência a induzir efeitos adversos indesejáveis. Isso se aplica particularmente aos derivados do esporão do centeio mais antigos, a bromocriptina e a pergolida. Ambos os fármacos podem causar náusea significativa, edema periférico e hipotensão. Os agonistas da dopamina mais recentes, que não são derivados do esporão do centeio, o pramipexol e o ropinirol, têm menos tendência a produzir esses efeitos adversos; em conseqüência, esses fármacos são utilizados com muito mais freqüência do que os derivados do esporão do centeio. Todos os agonistas da dopamina também podem produzir uma variedade de efeitos colaterais cognitivos, incluindo sedação excessiva, sonhos vívidos e alucinações.

Estudos recentes examinaram o uso do pramipexol e do ropinirol como monoterapia inicial para doença de Parkinson. Acreditava-se que, como os agonistas da dopamina apresentam meias-vidas mais longas que a da levodopa, pudessem ter menos tendência a induzir períodos "desligados". Esses estudos

mostraram que o uso dos agonistas dos receptores de dopamina como tratamento inicial para doença de Parkinson retarda o início dos períodos "desligados" e as discinesias; entretanto, observa-se também um aumento na taxa de efeitos adversos em comparação com o tratamento inicial com levodopa. No momento atual, muitos médicos utilizam agonistas da dopamina como tratamento inicial da doença de Parkinson, particularmente em indivíduos mais jovens.

Inibidores do Metabolismo da Dopamina

Uma terceira estratégia que vem sendo utilizada no tratamento da doença de Parkinson envolve a inibição da degradação da DA. Os inibidores tanto da MAO-B (a isoforma da MAO que predomina no estriado) quanto da COMT têm sido utilizados como adjuvantes da levodopa na prática clínica (Fig. 12.8). A **selegilina** é um inibidor da MAO que, em doses baixas, é seletiva para a MAO-B. Não interfere no metabolismo periférico das monoaminas pela MAO-A e evita os efeitos tóxicos da tiramina de origem dietética e de outras aminas simpaticomiméticas associadas ao bloqueio não-seletivo da MAO (ver Cap. 13). Uma desvantagem da selegilina é o fato de que esse fármaco forma um metabólito potencialmente tóxico, a anfetamina, que pode causar insônia e confusão, particularmente no indivíduo idoso. A **rasagilina**, um inibidor mais recente da MAO-B que não forma metabólitos tóxicos, foi recentemente aprovada nos Estados Unidos. Tanto a rasagilina quanto a selegilina melhoram a função motora na doença de Parkinson quando utilizadas isoladamente, e ambas podem aumentar a eficiência do tratamento com levodopa.

A **tolcapona** e a **entacapona** inibem a COMT e, portanto, inibem a degradação da DA. A tolcapona é um agente altamente lipossolúvel que pode atravessar a BHE, enquanto a entacapona distribui-se apenas na periferia. Ambos os fármacos diminuem o metabolismo periférico da levodopa e, portanto, a tornam mais disponível para o SNC. Como o seu mecanismo de ação difere daquele da carbidopa (que bloqueia a AADC), os inibidores da COMT podem ser utilizados em combinação com a carbidopa para estender ainda mais a meia-vida da levodopa e facilitar a sua entrada no cérebro. Nos estudos clínicos conduzidos, foi constatado que esses inibidores da COMT reduzem os períodos "desligados" associados a níveis plasmáticos diminuídos de levodopa. Embora a tolcapona tenha uma vantagem teórica sobre a entacapona, visto que ela pode atuar tanto no cérebro quanto na periferia (Fig. 12.8), houve diversos relatos de hepatotoxicidade fatal associada ao uso da tolcapona. Por conseguinte, na prática, a entacapona constitui o inibidor da COMT mais amplamente utilizado.

Farmacologia Não-Dopaminérgica na Doença de Parkinson

A amantadina, o triexifenidil e a benztropina são fármacos que não afetam diretamente as vias dopaminérgicas mas que, entretanto, são efetivos no tratamento da doença de Parkinson. A **amantadina** foi desenvolvida e comercializada principalmente como agente antiviral para reduzir o tempo e a gravidade das infecções pelo vírus influenza A (ver Cap. 36). Todavia, nos pacientes com doença de Parkinson, a amantadina é usada no tratamento das discinesias induzidas pela levodopa que surgem tardiamente na evolução da doença. Acredita-se que o mecanismo pelo qual a amantadina diminui a discinesia envolve o bloqueio dos receptores NMDA excitatórios. O **triexifenidil** e a **benztropina** são antagonistas dos receptores muscarínicos e reduzem o tônus colinérgico no SNC. Diminuem mais o tremor do que a bradicinesia e, portanto, são mais efetivos no tratamento de pacientes em que o tremor constitui a principal manifestação clínica da doença de Parkinson. Acredita-se que esses agentes anticolinérgicos atuam ao modificar as ações dos neurônios colinérgicos estriatais, que regulam as interações dos neurônios das vias direta e indireta.

DOPAMINA E TRANSTORNOS DO PENSAMENTO: ESQUIZOFRENIA

FISIOPATOLOGIA

A esquizofrenia é um transtorno do processo mental caracterizado por um ou mais episódios de psicose (comprometimento do sentido da realidade). Os pacientes podem manifestar transtornos da percepção, pensamento, fala, emoção e/ou atividade física. Os sintomas esquizofrênicos são divididos em duas amplas categorias. Os **sintomas positivos** envolvem o desenvolvimento de funções anormais; esses sintomas incluem **delírios** (crenças distorcidas ou falsas e interpretação incorreta das percepções), **alucinações** (percepções anormais, particularmente auditivas), **fala desorganizada** e **comportamento catatônico**. Os **sintomas negativos** envolvem a redução ou perda das funções normais; esses sintomas incluem **afeto embotado** (diminuição na gama ou intensidade de expressão emocional), **alogia** (diminuição da fluência da fala) e **avolição** (diminuição do comportamento orientado para metas). Os critérios da American Psychiatric Association para a esquizofrenia estão listados no Boxe 12.1.

Tipicamente, a esquizofrenia afeta indivíduos no final da adolescência e início da segunda década de vida. O distúrbio afeta igualmente ambos os sexos. Nos Estados Unidos, cerca de 4,75 milhões de indivíduos sofrem de esquizofrenia, e são diagnosticados 100.000 a 150.000 novos casos anualmente. Foi demonstrado um componente genético da doença, porém a taxa de concordância entre gêmeos idênticos é de apenas 50%. Por conseguinte, a esquizofrenia parece ter uma etiologia multifatorial, com componentes tanto genéticos quanto ambientais.

O modelo mais comumente citado para explicar a patogenia da esquizofrenia é a **hipótese da dopamina**, segundo a qual a doença é causada por níveis elevados ou desregulados de neurotransmissão DA no cérebro. Essa hipótese surgiu da observação empírica de que o tratamento com antagonistas dos receptores DA, especificamente antagonistas D2, alivia vários dos sintomas da esquizofrenia em muitos dos pacientes com a doença, mas não em todos. A hipótese DA é sustentada por várias outras observações clínicas. Em primeiro lugar, alguns pacientes que fazem uso de substâncias que aumentam os níveis de DA ou que ativam os receptores de dopamina no SNC, incluindo **anfetaminas**, **cocaína** e **apomorfina**, desenvolvem um estado esquizofreniforme, que desaparece quando a dose da droga é diminuída. Em segundo lugar, as alucinações constituem um efeito adverso conhecido do tratamento da levodopa na doença de Parkinson. Por fim, como o tratamento com antipsicóticos que bloqueiam os receptores de DA modifica os níveis do metabólito da DA, HVA, no plasma, na urina e no LCR, os pesquisadores conseguiram correlacionar os níveis diminuídos do metabólito da DA e, conseqüentemente, os níveis diminuídos de DA com uma melhora clínica dos sintomas esquizofrênicos.

Acredita-se que a desregulação da neurotransmissão dopaminérgica na esquizofrenia ocorre em locais anatômicos espe-

BOXE 12.1 Critérios para Esquizofrenia, do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), Revisão da Quarta Edição

A. Sintomas característicos: Dois (ou mais) dos seguintes sintomas, cada um deles presente por um período significativo de tempo, durante 1 mês (ou menos quando tratados com sucesso):
   1. Delírios
   2. Alucinações
   3. Fala desorganizada (por exemplo, mudança freqüente de um assunto para outro ou incoerência)
   4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatônico
   5. Sintomas negativos (isto é, embotamento do afeto, alogia ou avolição)

   Nota: Apenas um sintoma do Critério A é necessário se o delírio for bizarro ou se as alucinações consistirem em uma voz fazendo comentários rápidos sobre o comportamento ou os pensamentos do indivíduo, ou se houver duas ou mais vozes conversando entre si.

B. Disfunção social/ocupacional: Durante um período significativo de tempo desde o início do transtorno, uma ou mais das principais áreas de função, como trabalho, relações interpessoais ou cuidados consigo mesmo, estão acentuadamente abaixo do nível atingido antes do início (ou quando o início ocorre na infância ou na adolescência, incapacidade de alcançar o nível esperado de realizações interpessoais, acadêmicas ou ocupacionais).

C. Duração: Os sinais contínuos do transtorno persistem durante pelo menos 6 meses. Esse período de 6 meses precisa incluir pelo menos 1 mês de sintomas (ou menos, se forem tratados com sucesso) que preencham o Critério A (isto é, sintomas da fase ativa), podendo incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Durante esses períodos prodrômicos ou residuais, os sinais do transtorno podem manifestar-se apenas por sintomas negativos ou por dois ou mais sintomas listados no critério A, presentes em uma forma atenuada (por exemplo, crenças bizarras, experiências incomuns de percepção.)

D. Exclusão de transtorno esquizoafetivo e do humor: O transtorno esquizoafetivo e o transtorno do humor com características psicóticas foram excluídos, visto que (1) nenhum episódio depressivo maior, maníaco ou misto ocorreu simultaneamente com os sintomas da fase ativa, ou (2) se tiverem ocorrido episódios de transtorno do humor durante os sintomas da fase ativa, sua duração total foi breve em relação à duração dos períodos ativos e residuais.

E. Exclusão de substâncias/condição clínica geral: O transtorno não é atribuível aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo, drogas, medicação) ou a uma condição clínica geral.

F. Relação com um transtorno invasivo do desenvolvimento: Se houver uma história de transtorno autista ou outro transtorno invasivo do desenvolvimento, o diagnóstico adicional de esquizofrenia só é estabelecido se também for constatada a presença de delírios proeminentes ou alucinações durante pelo menos 1 mês (ou menos se forem tratados com sucesso).

Classificação da evolução longitudinal (pode ser utilizada apenas depois de transcorrido pelo menos 1 ano após o aparecimento inicial dos sintomas da fase ativa):

Episódica com sintomas residuais interepisódios (os episódios são definidos pelo reaparecimento de sintomas psicóticos proeminentes); além disso, especificar se houver sintomas negativos proeminentes

Episódica sem sintomas residuais interepisódicos

Contínua (presença de sintomas psicóticos proeminentes durante todo o período de observação); além disso, especificar a ocorrência de sintomas negativos proeminentes

Episódio isolado em remissão parcial; além disso, especificar se houver sintomas negativos proeminentes

Episódio isolado em remissão completa

cíficos do cérebro. O **sistema mesolímbico** é um trato dopaminérgico que se origina na área tegmental ventral e que se projeta para o *nucleus accumbens*, o estriado ventral, partes da tonsila do cerebelo e hipocampo e outros componentes do sistema límbico. Esse sistema está envolvido no desenvolvimento das emoções e memória, e alguns aventaram a hipótese de que a hiperatividade mesolímbica é o fator responsável pelos sintomas positivos da esquizofrenia. Essa hipótese é sustentada pela tomografia por emissão de pósitrons (PET) do cérebro de pacientes apresentando os sinais mais precoces da esquizofrenia; as imagens da PET mostram alterações no fluxo sangüíneo do sistema mesolímbico, representando alterações no nível de funcionamento desse sistema. Os neurônios dopaminérgicos do **sistema mesocortical** originam-se na área tegmental ventral e projetam-se para regiões do córtex cerebral, particularmente o córtex pré-frontal. Como o córtex pré-frontal é responsável pela atenção, planejamento e comportamento motivado, foi formulada a hipótese de que o sistema mesocortical pode desempenhar um papel nos sintomas negativos da esquizofrenia.

Entretanto, todas as evidências que apontam para a DA na patogenia da esquizofrenia são circunstanciais, e muitas delas são conflitantes. As alterações nos níveis de DA, particularmente nos sistemas mesolímbico e mesocortical, poderiam refletir simplesmente conseqüências distais de um processo patológico em uma via que ainda não foi descoberta. Uma hipótese envolvendo esse processo de nível proximal sugere a existência de um desequilíbrio da neurotransmissão glutamatérgica, desempenhando um importante papel na esquizofrenia. Esse modelo foi corroborado pela observação de que a fenciclidina (PCP) (ver Cap. 17), um antagonista dos receptores NMDA, provoca sintomas semelhantes aos da esquizofrenia. Com efeito, a síndrome observada em pacientes que fazem uso crônico de PCP — que consiste em sintomas psicóticos, alucinações visuais e auditivas, desorganização do pensamento, afeto embotado, retraimento, retardo psicomotor e estado de ausência de motivação — possui componentes dos sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Com freqüência, os neurônios dopaminérgicos e os neurônios glutamatérgicos excitatórios formam conexões sinápticas recíprocas, o que poderia explicar a eficácia dos antagonistas dos receptores de DA na esquizofrenia. Mesmo se essa hipótese for correta, não se dispõe, no momento atual, de tratamentos úteis para a esquizofrenia capazes de atuar nos receptores de glutamato. O glutamato é o principal transmissor excitatório no cérebro, e, portanto, são necessárias pesquisas adicionais para identificar substâncias

seletivas o suficiente para uso na esquizofrenia, com um perfil aceitável de efeitos adversos.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

Embora a base biológica da esquizofrenia permaneça controvertida, diversos fármacos mostram-se efetivos no tratamento da doença. Quando bem-sucedidos, esses medicamentos podem levar a uma remissão da psicose e permitir a integração do paciente na sociedade. Entretanto, apenas raramente é que os pacientes retornam totalmente a seu estado pré-mórbido. Os fármacos utilizados no manejo da psicose são freqüentemente denominados **neurolépticos** ou **antipsicóticos**. Embora esses termos sejam freqüentemente empregados como sinônimo, eles possuem uma diferença ligeira, porém importante, na sua conotação. O termo *"neuroléptico"* enfatiza as ações neurológicas do fármaco, que se manifestam comumente como efeitos adversos do tratamento. Esses efeitos adversos, freqüentemente denominados **efeitos extrapiramidais**, resultam do bloqueio dos receptores de DA nos núcleos da base e consistem nos sintomas parkinsonianos de lentidão, rigidez e tremor. O termo *"antipsicótico"* denota a capacidade desses fármacos de abolir a psicose e aliviar a desorganização do processo mental nos pacientes esquizofrênicos. Os antipsicóticos podem ainda ser divididos em **antipsicóticos típicos**, isto é, fármacos mais antigos com ações proeminentes no receptor D2, e **antipsicóticos atípicos**, que constituem uma geração mais nova de fármacos com antagonismo D2 menos proeminente e, conseqüentemente, com menos efeitos extrapiramidais.

Agentes Antipsicóticos Típicos

A história dos agentes antipsicóticos típicos remonta à aprovação da **clorpromazina**, em 1954, com base em observações de sua eficiência na esquizofrenia, porém com pouca compreensão do mecanismo de ação. Na década de 1960, quando o papel da DA no cérebro ficou mais esclarecido, a capacidade desses fármacos de bloquear a neurotransmissão dopaminérgica no SNC foi elucidada pela primeira vez. Estudos de ligação por afinidade conduzidos na década de 1980 demonstraram que tanto a eficácia terapêutica quanto os efeitos adversos extrapiramidais dos antipsicóticos típicos correlacionam-se diretamente com a afinidade desses fármacos pelos receptores D2. Conforme ilustrado na Fig. 12.9, os fármacos com maior afinidade pelos receptores D2, conforme indicado por constantes de dissociação mais baixas, tendem a exigir doses menores para controlar os sintomas psicóticos e aliviar a esquizofrenia.

Mecanismo de Ação

Apesar de os antipsicóticos típicos bloquearem os receptores D2 em todas as vias dopaminérgicas do SNC, seu mecanismo de ação como agentes antipsicóticos parece envolver o antagonismo dos receptores D2 mesolímbicos e, possivelmente, mesocorticais. Conforme descrito anteriormente, uma hipótese formulada sustenta que os sintomas positivos da esquizofrenia correlacionam-se com a hiperatividade do sistema mesolímbico, e o antagonismo dos receptores de dopamina mesolímbicos poderia aliviar esses sintomas. Os agentes antipsicóticos típicos são relativamente menos efetivos no controle dos sintomas negativos da esquizofrenia. Essa falta relativa de eficácia no

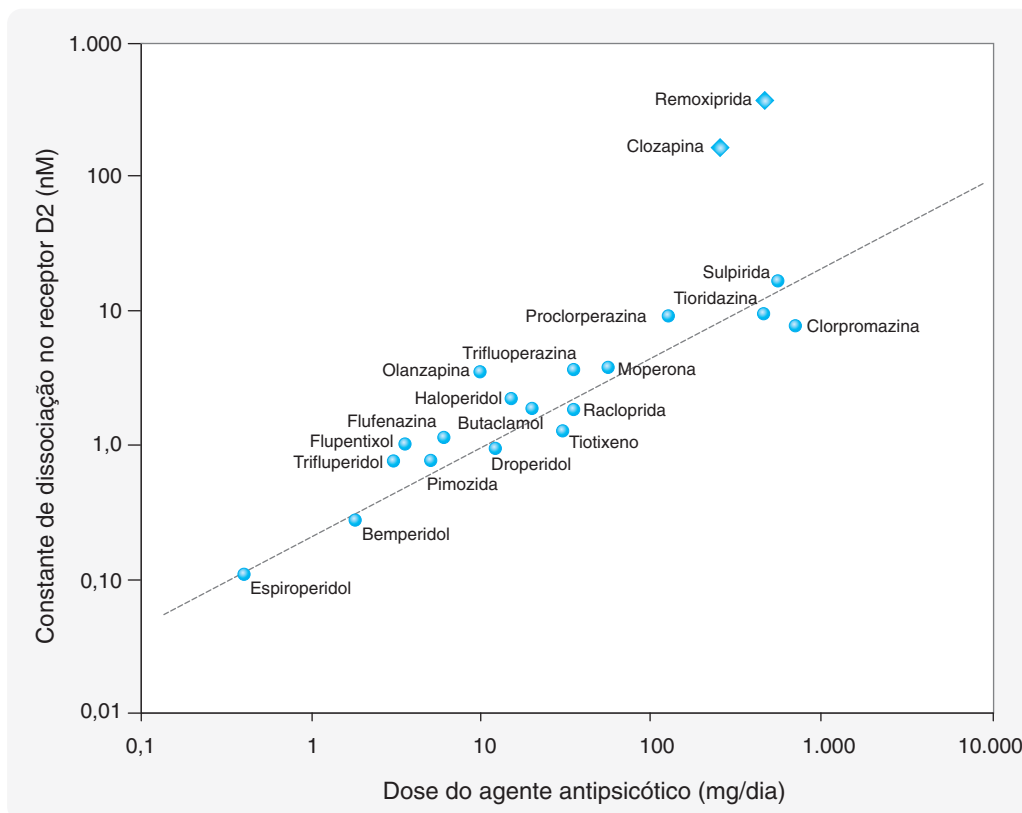



Fig. 12.9 Potência antipsicótica dos antagonistas dos receptores de dopamina. Em pelo menos três ordens de magnitude, a dose clinicamente efetiva dos antipsicóticos típicos é proporcional à constante de dissociação dos fármacos nos receptores D2. (Observe que a maior constante de dissociação representa uma menor afinidade de ligação.) Os antipsicóticos atípicos, como a clozapina e a remoxiprida (*losangos azuis*), são exceções a essa regra; esses fármacos possuem efeitos clínicos numa dose mais baixa do que a prevista pelas suas constantes de dissociação. Os pontos representam a constante de dissociação média (média obtida de múltiplos estudos) na dose clinicamente efetiva mais comum. A *linha tracejada* representa o melhor ajuste para os dados de todos os antipsicóticos típicos (*círculos azuis*).

tratamento dos sintomas negativos pode estar relacionada com a hipótese de que os sintomas negativos correlacionam-se com uma hipoatividade dos neurônios mesocorticais, visto que não é de esperar que a ação antagonista dos antipsicóticos corrija a hipoatividade dopaminérgica. Muitos dos efeitos adversos dos antipsicóticos típicos são provavelmente mediados pela ligação desses fármacos aos receptores D2 nos núcleos da base (via nigroestriatal) e na hipófise.

Os antipsicóticos típicos são divididos em várias classes estruturais, das quais as mais proeminentes são as **fenotiazinas** e as **butirofenonas** (Fig. 12.10). A **clorpromazina** é o protótipo das fenotiazinas, enquanto o **haloperidol** é a butirofenona mais amplamente utilizada. Apesar de diferenças na estrutura e na sua afinidade pelo receptor D2, todos os antipsicóticos típicos possuem eficácia clínica semelhante em doses padrões. Em geral, as fenotiazinas alifáticas (como a clorpromazina) são antagonistas menos potentes nos receptores D2 do que as butirofenonas, os **tioxantenos** (fenotiazinas cujo nitrogênio no núcleo de fenotiazina é substituído por um carbono) ou fenotiazinas funcionalizadas com um derivado piperazina (como a **flufenazina**). Para todos esses fármacos, pode-se ajustar a dose clínica para levar em consideração a afinidade de ligação do receptor D2 *in vitro*, de modo que a eficiência não seja afetada pela potência em doses clinicamente úteis. Todavia, a potência dos antipsicóticos típicos é fundamental na determinação do perfil de efeitos adversos dos fármacos.

Efeitos Adversos

Os efeitos adversos dos agentes antipsicóticos típicos podem ser divididos em duas amplas categorias: aqueles produzidos por ação antagonista nos receptores D2 de dopamina fora dos sistemas mesolímbico e mesocortical (efeitos sobre o alvo) e aqueles causados por ação antagonista inespecífica em outros tipos de receptores (efeitos não-pretendidos para o alvo). Tendo em vista a ampla distribuição dos receptores de dopamina, não é surpreendente que os antagonistas dos receptores dopamínicos tenham uma ampla gama de efeitos adversos sobre o alvo. Conforme assinalado anteriormente, os mais proeminentes desses efeitos são freqüentemente designados como **efeitos extrapiramidais**. Como a estimulação endógena dos receptores D2 de dopamina inibe a via indireta nos núcleos da base, o antagonismo dos receptores D2 por agentes antipsicóticos típicos pode desinibir a via indireta e, portanto, induzir sintomas parkinsonianos. Esses sintomas podem ser algumas vezes tratados com fármacos não-dopaminérgicos para a doença de Parkinson, como a amantadina e agentes anticolinérgicos. Os agentes dopaminérgicos são freqüentemente ineficazes, em virtude da alta afinidade dos antagonistas pelo receptor D2, e visto que, quando utilizados nessa situação, os agentes dopaminérgicos podem causar recidiva dos sintomas da esquizofrenia.

O efeito adverso mais grave dos antipsicóticos típicos é a denominada **síndrome maligna neuroléptica (SMN)**, uma síndrome rara, porém potencialmente fatal, caracterizada por catatonia, estupor, febre e instabilidade autônoma; ocorrem mioglobinemia e morte em cerca de 10% desses casos. A SMN está mais comumente associada aos fármacos antipsicóticos típicos que possuem alta afinidade pelos receptores D2, como o haloperidol. Acredita-se que a SMN surja, pelo menos em parte, das ações dos antipsicóticos sobre os sistemas dopaminérgicos no hipotálamo, que são essenciais para a capacidade do corpo de controlar a temperatura.

Depois de algum tempo, quando os receptores D2 estriatais tornam-se supersensibilizados, a maioria dos pacientes em uso

Esqueleto da fenotiazina

Clorpromazina

Flufenazina

Esqueleto do tioxanteno

Haloperidol (uma butirofenona)

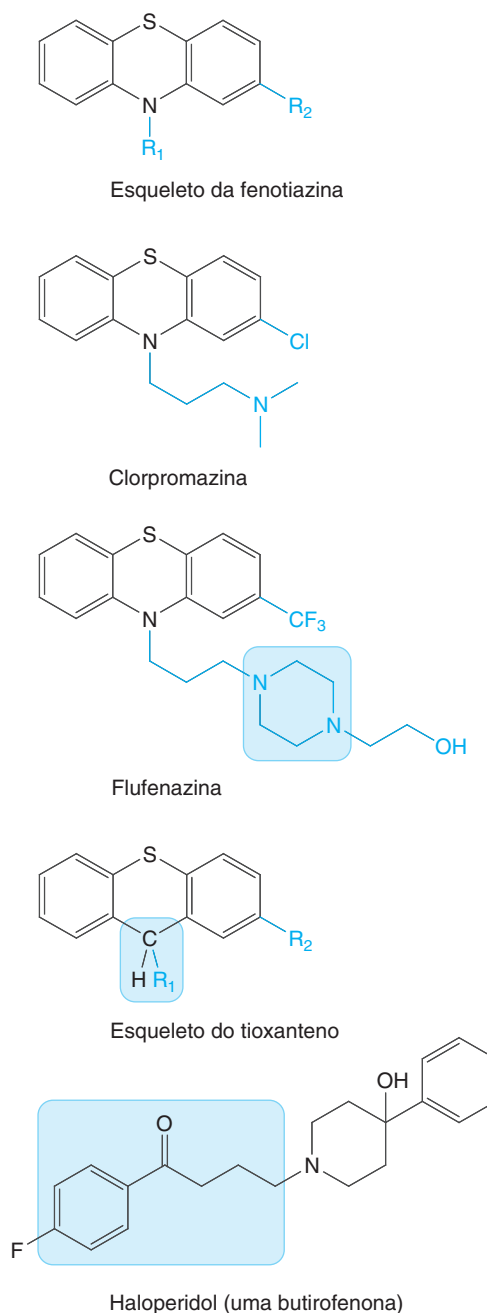



Fig. 12.10 Estruturas químicas dos antipsicóticos típicos. A estrutura das fenotiazinas baseia-se em um esqueleto comum, com dois grupos funcionais variáveis. A clorpromazina, o primeiro antipsicótico aprovado, apresenta grupos laterais aminopropil (R_1) e cloreto (R_2) substituídos. As fenotiazinas piperazina-substituídas (*no boxe azul*), como a flufenazina, são significativamente mais potentes do que as fenotiazinas alifático-substituídas, como a clorpromazina. A quarta estrutura representa o esqueleto de um tioxanteno, em que ocorre substituição do nitrogênio da fenotiazina por um carbono (*no boxe azul*). Conforme ilustrado pela estrutura do haloperidol, as butirofenonas (*no boxe azul*) são estruturalmente distintas das fenotiazinas e dos tioxantenos.

de agentes antipsicóticos típicos apresenta uma melhora dos efeitos adversos parkinsonianos. Entretanto, depois de meses a anos de uso crônico de antipsicóticos típicos, verifica-se o desenvolvimento de uma afecção conhecida como **discinesia tardia** em cerca de 20% dos pacientes. A síndrome caracteriza-se por movimentos estereotipados involuntários e repetitivos da musculatura facial, braços e tronco. O mecanismo exato não é conhecido, porém acredita-se que estejam envolvidas adaptações, resultando em atividade dopaminérgica excessiva.

A afecção simula a coréia de Huntington, uma doença caracterizada pela destruição dos núcleos da base e, em conseqüência, movimentos coreiformes involuntários. Os agentes antiparkinsonianos podem exacerbar a discinesia tardia, e a interrupção desses fármacos pode melhorar os sintomas. A administração de altas doses de antipsicóticos típicos de alta potência pode suprimir temporariamente o distúrbio, presumivelmente ao superar a resposta adaptativa nos neurônios estriatais; todavia, a longo prazo, pode ocorrer agravamento dos sintomas. Em muitos casos, a interrupção de todas as medicações antipsicóticas típicas leva a uma reversão lenta da hipersensibilidade adaptativa dos receptores D2 no estriado, com conseqüente melhora nos sintomas da discinesia tardia.

Acredita-se que alguns efeitos adversos dos antipsicóticos típicos sejam causados pela sua ação antagonista nos receptores de dopamina na hipófise, onde a dopamina inibe tonicamente a secreção de **prolactina**. O antagonismo dos receptores D2 aumenta a secreção de prolactina, resultando em amenorréia, galactorréia e teste falso-positivo para gravidez em mulheres e resultando em ginecomastia e diminuição da libido nos homens.

Outros efeitos adversos dos antipsicóticos típicos resultam do antagonismo inespecífico dos receptores muscarínicos e α-adrenérgico. O antagonismo das vias muscarínicas periféricas provoca efeitos anticolinérgicos, incluindo boca seca, obstipação, dificuldade na micção e perda da acomodação (ver Cap. 8). O antagonismo α-adrenérgico pode causar hipotensão ortostática e, nos homens, ausência de ejaculação. Além disso, pode ocorrer sedação, devido à inibição das vias α-adrenérgicas centrais no sistema de ativação reticular. Quando a sedação interfere na função normal durante o uso crônico de antipsicóticos, ela é considerada um efeito adverso. Entretanto, no paciente agudamente psicótico, a sedação pode constituir parte do espectro desejado de ação do fármaco.

Os perfis de efeitos adversos dos antipsicóticos típicos dependem de sua potência. Os fármacos de alta potência (cujas doses clínicas são de apenas alguns miligramas) tendem a ter menos efeitos adversos sedativos e a causar menos hipotensão postural do que os fármacos com menor potência (isto é, fármacos que exigem doses altas para produzir um efeito terapêutico). Por outro lado, os antipsicóticos típicos de potência mais baixa tendem a causar menos efeitos adversos extrapiramidais. Essas observações podem ser racionalizadas pelo fato de que os fármacos de alta potência possuem alta afinidade pelos receptores D2 e, portanto, são mais seletivos na sua ação. Por conseguinte, esses fármacos têm mais tendência a causar efeitos adversos mediados pelos receptores D2 de dopamina (isto é, efeitos extrapiramidais) e menos efeitos adversos mediados pelos receptores muscarínicos e α-adrenérgicos (isto é, efeitos anticolinérgicos, sedação e hipotensão postural). Por outro lado, os antipsicóticos típicos de baixa potência não se ligam tão firmemente aos receptores D2 e causam menos efeitos extrapiramidais, enquanto a sua menor seletividade resulta em efeitos anticolinérgicos e antiadrenérgicos mais proeminentes.

Farmacocinética, Metabolismo e Interações Medicamentosas

A exemplo de muitos fármacos ativos no SNC, os antipsicóticos típicos são altamente lipofílicos. Em parte devido a essa lipofilicidade, os antipsicóticos típicos tendem a ser metabolizados no fígado e a exibir uma alta ligação às proteínas plasmáticas e um alto metabolismo de primeira passagem. Em geral, os fármacos são formulados como formas posológicas orais ou intramusculares. Estas últimas são úteis no tratamento de pacientes agudamente psicóticos, que podem representar um perigo para si próprios ou para outros, enquanto as formulações orais são geralmente utilizadas para tratamento crônico. As meias-vidas de eliminação dos antipsicóticos típicos são erráticas, visto que as suas cinéticas de eliminação seguem tipicamente um padrão multifásico e não são estritamente de primeira ordem. Todavia, em geral, as meias-vidas da maioria dos antipsicóticos típicos são da ordem de um dia, e a prática comum consiste em um esquema de uma dose uma vez ao dia.

Dois fármacos, o **haloperidol** e a **flufenazina**, são disponíveis na forma dos ésteres de decanoato. Esses fármacos altamente lipofílicos são injetados por via intramuscular, onde são lentamente hidrolisados e liberados. As formas posológicas de éster de decanoato fornecem uma formulação de ação longa que pode ser administrada a cada 3 a 4 semanas. Essas formulações são particularmente úteis no tratamento de pacientes com aderência precária.

Como os antipsicóticos típicos são antagonistas nos receptores dopamínicos, é lógico que esses agentes interajam proeminentemente com fármacos antiparkinsonianos que atuam através de aumento das concentrações sinápticas de dopamina (levodopa) ou através da estimulação direta dos receptores de dopamina (bromocriptina). Especificamente, os antipsicóticos inibem a ação das últimas duas classes de fármacos, e a administração de antipsicóticos típicos a pacientes com doença de Parkinson freqüentemente leva a um acentuado agravamento dos sintomas parkinsonianos. Além disso, os antipsicóticos típicos potencializam os efeitos sedativos dos benzodiazepínicos e dos anti-histamínicos de ação central. Como se trata de efeitos farmacodinâmicos que resultam da ligação inespecífica dos antipsicóticos típicos a receptores colinérgicos e adrenérgicos, os antipsicóticos típicos de baixa potência tendem a manifestar efeitos sedativos mais pronunciados do que os agentes de alta potência.

Agentes Antipsicóticos Atípicos

Os denominados antipsicóticos atípicos possuem eficácia e perfis de efeitos adversos que diferem daqueles dos antipsicóticos típicos. Os cinco principais antipsicóticos atípicos são a **clonazina**, a **olanzapina**, a **quetiapina**, a **ziprasidona** e a **risperidona**. Todos esses fármacos são mais efetivos do que os antipsicóticos típicos no tratamento dos sintomas "negativos" da esquizofrenia. Além disso, comparações diretas da risperidona com o haloperidol mostraram que a risperidona é mais efetiva no combate dos sintomas positivos da esquizofrenia e na prevenção de uma recidiva da fase ativa da doença. Os antipsicóticos atípicos produzem sintomas extrapiramidais significativamente mais leves do que os antipsicóticos típicos; em geral, esse efeito adverso só aparece quando os fármacos são administrados em altas doses.

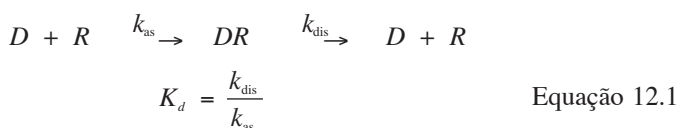
Os antipsicóticos atípicos possuem afinidade relativamente baixa pelos receptores D2; ao contrário dos antipsicóticos típicos, sua afinidade pelos receptores D2 não se correlaciona com a sua dose clinicamente efetiva (Fig. 12.9). Foram formuladas três hipóteses principais para explicar essa discrepância. A hipótese do 5-HT_2 sustenta que a ação antagonista no receptor 5-HT_2 de serotonina (ver Cap. 13) ou a ação antagonista em ambos os receptores 5-HT_2 e D2 é crítica para o efeito antipsicótico dos agentes antipsicóticos atípicos. Essa hipótese baseia-se no achado de que todos os antipsicóticos atípicos aprovados pela FDA são antagonistas de alta afinidade dos receptores 5-HT_2. Entretanto, ainda não ficou claro como o antagonismo 5-HT_2 contribui para o efeito antipsicótico. Além disso, a

amissulprida, um antipsicótico atípico que atualmente não está aprovado para uso nos Estados Unidos, não é um antagonista do receptor 5-HT_2. Além disso, embora alguns antipsicóticos típicos também atuem como antagonistas nos receptores 5-HT_2, parece que a sua eficiência clínica pode ser explicada com base na sua afinidade pelos receptores D2.

O segundo modelo, isto é, a hipótese D4, baseia-se no achado de que muitos dos antipsicóticos atípicos também são antagonistas do receptor D4 de dopamina. Esse modelo sugere que o antagonismo D4 seletivo ou uma combinação de antagonismo D2 e D4 são críticos para o mecanismo de ação dos agentes antipsicóticos atípicos. Os receptores D4 localizam-se no córtex frontal, na medula oblonga e no mesencéfalo (Figs. 12.4 e 12.5) e não parecem estar envolvidos na regulação do movimento. Essa observação é compatível com a experiência clínica de que os antipsicóticos atípicos exibem relativamente poucos efeitos adversos extrapidamidais. Entretanto, a quetiapina não atua como antagonista do receptor D4, de modo que a hipótese D4 não pode explicar o mecanismo de ação de todos os antipsicóticos atípicos.

A hipótese final sustenta que os antipsicóticos atípicos exibem um perfil mais leve de efeitos adversos, devido à sua dissociação relativamente rápida do receptor D2. Conforme descrito no Cap. 2, a afinidade de ligação (K_d) de uma substância é igual à relação entre a velocidade de dissociação do receptor (K_{dis}) e a velocidade de associação ao receptor (K_{as}):

$$D + R \xrightarrow{k_{as}} DR \xrightarrow{k_{dis}} D + R$$

$$K_d = \frac{k_{dis}}{k_{as}} \qquad \text{Equação 12.1}$$

Em virtude de suas taxas rápidas de dissociação, os antipsicóticos atípicos ligam-se mais transitoriamente aos receptores D2 de dopamina do que os antipsicóticos típicos. Isso pode permitir que os antipsicóticos atípicos inibam a liberação tônica de baixo nível de dopamina que pode ocorrer no sistema mesolímbico. Entretanto, os fármacos seriam deslocados por um surto de dopamina, como o que poderia ocorrer no estriado durante a iniciação do movimento. Por conseguinte, os efeitos adversos extrapiramidais seriam minimizados. Devido às suas taxas de dissociação relativamente altas, os fármacos tendem a apresentar uma maior K_d e menor potência. A exemplo dos antipsicóticos típicos de baixa potência, isso deve resultar em uma seletividade relativamente baixa. De acordo com essa hipótese de **dissociação rápida** da ação dos antipsicóticos atípicos, o antagonismo 5-HT_2 e D4 exibido por esses fármacos é uma observação incidental relacionada com a menor potência dos antipsicóticos atípicos e não tem nenhuma ligação com o seu mecanismo de ação antipsicótica. Embora esse modelo seja interessante em alguns aspectos, não explica, entretanto, a incidência relativamente baixa de efeitos adversos mediados pela prolactina dos antipsicóticos atípicos. Convém lembrar que a prolactina é tonicamente inibida pela liberação de dopamina na hipófise. Como a inibição da prolactina é tônica, seria de esperar que os antipsicóticos atípicos interferissem nesse processo e causassem sintomas, como ginecomastia e galactorréia.

Os antipsicóticos atípicos abrangem um conjunto de fármacos estruturalmente distintos. Seus perfis de ligação a receptores também diferem, conforme indicado no Resumo Farmacológico. Conforme assinalado anteriormente, todos esses agentes exibem propriedades antagonistas combinadas nos receptores D2 de dopamina e nos receptores 5-HT_2 de serotonina, e a maioria também atua como antagonistas dos receptores D4 de dopamina.

A risperidona possui propriedades antagonistas combinadas nos receptores D2 e 5-HT_2, embora seja um antagonista serotoninérgico mais potente. O fármaco também antagoniza os receptores α_1-adrenérgicos, α_2-adrenérgicos e histamínicos H_1 com afinidade relativamente alta. Seu perfil de efeitos adversos é previsível com base no seu amplo perfil farmacológico.

A clozapina liga-se aos receptores D1–D5, bem como aos receptores 5-HT_2; além disso, bloqueia os receptores α_1-adrenérgicos, H_1 e muscarínicos. A clozapina tem sido utilizada terapeuticamente em pacientes cujo tratamento com outros agentes antipsicóticos falhou, seja pela falta de eficácia ou pelos efeitos adversos intoleráveis. A clozapina não tem sido utilizada como fármaco de primeira linha, devido a um risco pequeno, porém significativo, de agranulocitose (cerca de 0,8% por ano). Por conseguinte, a administração de clozapina exige uma monitoração freqüente das contagens de leucócitos.

A olanzapina, a ziprasidona e a quetiapina também são antagonistas combinados dos receptores D2 e 5-HT_2, e cada um desses fármacos liga-se a vários outros receptores. Seus perfis farmacológicos são apresentados no Resumo Farmacológico.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Os tratamentos para a doença de Parkinson e a esquizofrenia modulam a neurotransmissão dopaminérgica no SNC. A doença de Parkinson, que resulta da degeneração dos neurônios dopaminérgicos que se projetam para o estriado, provoca tremor em repouso e bradicinesia. Nesta doença, a via direta — que possibilita o movimento — não está estimulada o suficiente, enquanto a via indireta — que inibe o movimento — encontra-se desinibida. O tratamento farmacológico da doença de Parkinson depende de agentes capazes de aumentar a liberação de dopamina ou ativar os receptores de dopamina no núcleo caudado e putâmen e, dessa maneira, ajudar a restaurar o equilíbrio entre as vias direta e indireta.

A esquizofrenia é tratada pela inibição dos receptores de dopamina em diversos locais no sistema límbico. A fisiopatologia da esquizofrenia não está totalmente elucidada, e essa falta de conhecimento acerca de sua etiologia limita o desenvolvimento racional de fármacos. Entretanto, a eficiência clínica dos vários agentes antipsicóticos tem fornecido indícios úteis. Em particular, a farmacologia dos agentes antipsicóticos típicos formou a base do modelo de dopamina da esquizofrenia, segundo o qual os níveis desregulados de dopamina no cérebro desempenham um papel na fisiopatologia da doença. A eficiência dos agentes antipsicóticos atípicos, que afetam a função de vários tipos diferentes de receptores, ressaltou o fato de que a hipótese da dopamina é uma simplificação. Os agentes atípicos representam uma nova modalidade interessante para o tratamento da esquizofrenia, visto que apresentam menos efeitos extrapiramidais e são mais efetivos do que os antipsicóticos típicos.

Os futuros progressos no tratamento da doença de Parkinson e da esquizofrenia estão direcionados para a produção de agentes mais seletivos das classes atuais de fármacos e para uma maior elucidação da fisiopatologia subjacente desses distúrbios. Novos agonistas dos receptores de dopamina com maior seletividade, particularmente os que se ligam aos receptores D1, poderão, em breve, proporcionar um tratamento mais efetivo da doença de Parkinson, com menos efeitos adversos. De forma semelhante, o desenvolvimento de novos antipsicóticos com seletividade aumentada para receptores específicos poderá expandir as opções

terapêuticas no tratamento da esquizofrenia. Como a doença de Parkinson resulta da morte de neurônios dopaminérgicos, muitos esforços estão sendo atualmente envidados no desenvolvimento de fármacos neuroprotetores capazes de retardar a progressão da doença. Uma dessas pesquisas está enfocada no uso de fatores tróficos, como o fator neurotrófico derivado de células gliais (GDNF), que demonstrou aumentar a sobrevida de neurônios dopaminérgicos *in vitro* e melhorar os sintomas parkinsonianos em macacos. Pesquisas adicionais sobre o possível papel de um déficit de glutamato na fisiopatologia da esquizofrenia poderão levar a novas formas terapêuticas para esse transtorno. Por exemplo, o desenvolvimento de agonistas seletivos dos receptores de glutamato poderá complementar ou até mesmo substituir o uso dos antagonistas dos receptores de dopamina. Outro avanço importante no tratamento da esquizofrenia provavelmente irá resultar da elucidação de modelos para o mecanismo dos antipsicóticos atípicos, permitindo o desenvolvimento racional de fármacos mais efetivos.

■ *Leituras Sugeridas*

Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989;12:366–375. (*Um artigo clássico que descreve o conceito de vias "diretas" e "indiretas"*.)

Farrer MJ. Genetics of Parkinson disease: paradigm shifts and future prospects. *Nat Rev Genet* 2006;7:306–318. (*Revisão dos conceitos em rápida evolução da genética da doença de Parkinson*.)

Freedman R. Drug therapy: schizophrenia. *N Engl J Med* 2003; 349:1738–1749. (*Discussão do uso clínico de muitos dos fármacos prescritos para o tratamento da esquizofrenia, inclusive agentes atípicos*.)

Kellendonk C, Simpson EH, Polan HJ, et al. Transient and selective overexpression of dopamine D2 receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning. *Neuron* 2006;49:603–615. (*Um novo modelo murino de esquizofrenia que sugere a participação dos receptores D2 no comprometimento cognitivo*.)

Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006;59:591–596. (*Revisão que enfatiza muitos aspectos da doença de Parkinson além das anormalidades motoras*.)

Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet* 2004;363:2063–2072. (*Resumo geral da fisiopatologia e do tratamento da esquizofrenia*.)

Perlmutter JS, Mink JW. Deep brain stimulation. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:229–257. (*Revisão abrangente da estimulação cerebral profunda, uma alternativa não-farmacológica para o tratamento da doença de Parkinson*.)

Spooren W, Riemer C, Meltzer H. NK3 receptor antagonists: the next generation of antipsychotics? *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4:967–975. (*Discussão sobre a base fisiopatológica de agentes antipsicóticos potenciais*.)

Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, et al. Practice parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:968–975. (*Esse "parâmetro", assim como alguns outros publicados no mesmo volume, representa o produto de uma revisão meticulosa das evidências da efetividade de vários tratamentos para a doença de Parkinson*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 12 Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
PRECURSORES DA DOPAMINA ***Mecanismo — Fornecem o substrato para a síntese aumentada de dopamina; a levodopa é transportada através da barreira hematoencefálica pelo transportador de aminoácidos neutros e, em seguida, descarboxilada à dopamina pela enzima L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC)***				
Levodopa	Doença de Parkinson	*Discinesia, cardiopatia, hipotensão ortostática, transtorno psicótico* Perda do apetite, náusea, vômitos	História de melanoma Glaucoma de ângulo estreito Uso concomitante de inibidores da MAO	A levodopa, quando administrada isoladamente, possui baixa disponibilidade no SNC, devido a seu metabolismo periférico à dopamina; por conseguinte, é quase sempre administrada em associação com carbidopa, um inibidor da DOPA descarboxilase O uso contínuo da levodopa resulta em tolerância e sensibilização; os pacientes apresentam períodos de maior rigidez alternando com períodos de movimento normal ou discinético As discinesias são quase ubíquas dentro de 5 anos após o início da levodopa; com a evolução da doença, o tratamento contínuo com levodopa leva a um agravamento das discinesias e do fenômeno de intermitência
AGONISTAS DOS RECEPTORES DE DOPAMINA ***Mecanismo — Os derivados do esporão do centeio, como a bromocriptina (agonista D2) e a pergolida (D1 e D2), e os agonistas não-derivados do esporão do centeio, como o pramipexol (D3>D2) e o ropinirol (D3>D2), ligam-se diretamente aos receptores de dopamina pós-sinápticos, ativando-os***				
Bromocriptina **Pergolida**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 25			
Pramipexol **Ropinirol**	Doença de Parkinson Síndrome das pernas inquietas (ropinirol)	*Discinesia, hipotensão ortostática* Movimentos extrapiramidais, sonolência, tontura, alucinações, transtorno dos sonhos, astenia, amnésia	Uso concomitante de outras medicações sedativas	Os agonistas da dopamina apresentam meias-vidas mais longas que a da levodopa, permitindo o uso de doses menos freqüentes Os agonistas da dopamina não derivados do esporão do centeio, o pramipexol e o ropinirol, produzem menos efeitos adversos do que os derivados do esporão do centeio, a bromocriptina e a pergolida Os efeitos cognitivos podem incluir sedação excessiva, sonhos vívidos e alucinações Alguns estudos sugerem que o uso de agonistas da dopamina, mais do que da levodopa, como tratamento inicial para doença de Parkinson retarda o início dos períodos “desligados” e das discinesias, particularmente em indivíduos mais jovens
INIBIDORES DO METABOLISMO DA LEVODOPA OU DA DOPAMINA ***Mecanismo — Inibem a degradação da dopamina no SNC através da inibição da MAO-B (rasagilina e selegilina) ou da COMT (tolcapona); inibem a degradação da levodopa pela COMT na periferia (entacapona e tolcapona)***				
Rasagilina **Selegilina**	Doença de Parkinson	*Bloqueio de ramo, hemorragia gastrintestinal* Hipotensão ortostática, discinesia, exantema, dispepsia, artralgia, cefaléia, perda de peso, insônia (selegilina), confusão (selegilina)	Uso concomitante de ciclobenzaprina, mirtazapina, erva-de-são-joão Uso concomitante de dextrometorfano, devido ao risco de psicose Uso concomitante de meperidina, metadona, propoxifeno, tramadol, devido ao risco de hipertensão ou hipotensão graves, hiperpirexia maligna ou coma Uso concomitante de outros inibidores da monoamina oxidase (IMAO) ou de aminas simpaticomiméticas, devido ao risco de reações hipersensíveis graves Uso concomitante de cocaína ou de anestesia local contendo vasoconstritores simpaticomiméticos Cirurgia eletiva exigindo anestesia geral Feocromocitoma	A selegilina em baixas doses é seletiva para a MAO-B, que predomina no estriado; em doses mais altas, inibe a MAO-A, bem como a MAO-B, com riscos associados de toxicidade A selegilina forma o metabólito potencialmente tóxico anfetamina, que pode resultar em insônia e confusão (particularmente no indivíduo idoso) A rasagilina não forma metabólitos tóxicos Tanto a rasagilina quanto a selegilina melhoram a função motora quando utilizadas isoladamente e podem aumentar a eficiência da levodopa

Tolcapona **Entacapona**	Doença de Parkinson	*Discinesia, distonia, alucinações, hipotensão ortostática (tolcapona), hiperpirexia (tolcapona), insuficiência hepática fulminante (tolcapona), rabdomiólise (tolcapona)* Dispepsia, transtorno dos sonhos, transtorno do sono	História de rabdomiólise ou hiperpirexia relacionada com a tolcapona Hepatopatia (contra-indicação para a tolcapona)	A tolcapona é um agente altamente lipossolúvel que pode atravessar a barreira hematoencefálica, enquanto a entacapona distribui-se apenas na periferia Os inibidores da COMT podem ser utilizados em combinação com a carbidopa para aumentar ainda mais a meia-vida plasmática da levodopa; em alguns estudos clínicos, foi constatado que os inibidores da COMT reduzem os períodos "desligados" que estão associados a uma redução dos níveis plasmáticos de levodopa Foi relatada a ocorrência rara, porém fatal, de hepatotoxicidade com o uso da tolcapona A entacapona é o inibidor da COMT mais amplamente utilizado
OUTROS MEDICAMENTOS ANTIPARKINSONIANOS ***Mecanismo — Acredita-se que o mecanismo terapêutico da amantadina no tratamento da doença de Parkinson esteja relacionado com o antagonismo dos receptores NMDA excitatórios; o triexifenidil e a benztropina são antagonistas dos receptores muscarínicos, que reduzem o tônus colinérgico no SNC ao modificar as ações dos interneurônios colinérgicos estriatais***				
Amantadina	Doença de Parkinson Influenza A	*Síndrome maligna neuroléptica, exacerbação do transtorno mental* Insônia, tontura, alucinações, agitação, hipotensão ortostática, edema periférico, dispepsia, livedo reticular	Hipersensibilidade à amantadina	A amantadina foi desenvolvida como agente antiviral para reduzir a duração e a gravidade das infecções pelo vírus influenza A; nos pacientes com doença de Parkinson, a amantadina é utilizada no tratamento das discinesias induzidas pela levodopa que surgem tardiamente na evolução da doença Pode exacerbar o transtorno mental em pacientes com transtorno psiquiátrico ou problemas de abuso de substâncias
Triexifenidil **Benztropina**	Doença de Parkinson	*Glaucoma de ângulo fechado, aumento da pressão intra-ocular, psicose, hiperpirexia (benztropina), íleo paralítico (benztropina)* Tontura, visão turva, nervosismo, náusea, xerostomia, retenção urinária	Glaucoma de ângulo estreito Indivíduos com menos de 3 anos de idade Discinesias tardias (contra-indicação para o triexifenidil)	O triexifenidil e a benztropina diminuem o tremor mais do que a bradicinesia e, portanto, são efetivos no tratamento de pacientes nos quais o tremor constitui a principal manifestação clínica da doença de Parkinson Podem agravar a demência e o comprometimento cognitivo no indivíduo idoso
AGENTES ANTIPSICÓTICOS ***Mecanismo — Antagonizam os receptores D2 mesolímbicos e, possivelmente, mesocorticais; os efeitos adversos são provavelmente mediados pela sua ligação aos receptores D2 nos núcleos da base (via nigroestriatal) e na hipófise***				
Fenotiazinas e derivados: **Clorpromazina** **Tioridazina** **Mesoridazina** **Perfenazina** **Flufenazina** **Tiotixeno** **Trifluoperazina** **Clorprotixeno**	Transtorno psicótico Náusea e vômitos (cloropromazina, perfenazina)	*Sintomas parkinsonianos, síndrome maligna neuroléptica (caracterizada por catatonia, estupor, febre e instabilidade autônoma; além disso, mioglobinemia e, potencialmente, morte), discinesia tardia (caracterizada por movimentos estereotipados involuntários e repetitivos da musculatura facial, braços e tronco)* Sintomas anticolinérgicos (boca seca, constipação, retenção urinária), hipotensão ortostática, incapacidade de ejaculação, sedação	Mielossupressão Depressão tóxica grave do sistema nervoso central ou estado comatoso Administração concomitante de fármacos que prolongam o intervalo QT ou pacientes com prolongamento do intervalo QT (contra-indicação para a tioridazina e a mesoridazina) Doença de Parkinson	Em geral, as fenotiazinas alifáticas são antagonistas menos potentes dos receptores D2 do que as butirofenonas, tioxantenos ou fenotiazinas funcionalizadas com um derivado piperazina A potência dos antipsicóticos típicos é fundamental na determinação do perfil de efeitos adversos dos fármacos; os fármacos de alta potência tendem a apresentar menos efeitos sedativos e a causar menos hipotensão postural do que os fármacos com potência mais baixa; por outro lado, os antipsicóticos típicos de potência mais baixa tendem a causar menos efeitos extrapiramidais A flufenazina está disponível na forma de éster de decanoato, administrada por via intramuscular a cada 3 a 4 semanas A administração de antipsicóticos típicos a pacientes com doença de Parkinson leva freqüentemente a um acentuado agravamento dos sintomas parkinsonianos Os antipsicóticos típicos potencializam os efeitos sedativos dos benzodiazepínicos e dos anti-histamínicos de ação central

(*Continua*)

Resumo Farmacológico — **Capítulo 12 Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
AGENTES ANTIPSICÓTICOS ***Mecanismo — Antagonizam os receptores D2 mesolímbicos e, possivelmente, mesocorticais; os efeitos adversos são provavelmente mediados pela sua ligação aos receptores D2 nos núcleos da base (via nigroestriatal) e na hipófise***				
Butirofenonas: **Haloperidol** **Droperidol**	Psicoses (haloperidol) Síndrome de Tourette (haloperidol) Náusea e vômitos; adjuvante da anestesia (droperidol)	*Iguais aos das fenotiazinas*	Doença de Parkinson Depressão tóxica grave do sistema nervoso central ou estado comatoso	O haloperidol é a butirofenona mais amplamente utilizada O haloperidol está disponível na forma de éster de decanoato, administrado por via intramuscular a cada 3 a 4 semanas; essa formulação é útil no tratamento de pacientes com aderência precária ao tratamento
Outros antipsicóticos típicos: **Loxapina** **Molindona** **Pimozida**	Transtornos psicóticos Síndrome de Tourette (pimozida)	*Sintomas parkinsonianos, síndrome maligna neuroléptica, discinesia tardia, intervalo QT prolongado (pimozida)* Sintomas anticolinérgicos, sedação	Estados comatosos ou de depressão grave induzida por fármaco Doença de Parkinson *Contra-indicações exclusivas da pimozida:* Uso concomitante de pemolina, metilfenidato ou anfetaminas, que podem causar tiques motores e fônicos Uso concomitante de dofetilida, sotalol, quinidina, outros antiarrítmicos de classe Ia e III, mesoridazina, tioridazina, clorpromazina ou droperidol Uso concomitante de esparfloxacino, gatifloxacino, moxifloxacino, halofantrina, mefloquina, pentamidina, trióxido de arsênico, acetato de levometadil, mesilato de dolasetrona, probucol, tacrolimo, ziprasidona, sertralina ou antibióticos macrolídios Administração concomitante com fármacos que produzem prolongamento QT e inibidores da 3A4 do citocromo P450 (zileutona, fluvoxamina) História de arritmias cardíacas	A molindona exerce seu efeito antipsicótico sobre o sistema de ativação reticular ascendente na ausência de relaxamento muscular e efeitos de incoordenação A pimozida possui antagonismo mais específico dos receptores de dopamina e menos atividade bloqueadora dos receptores α-adrenérgicos de que outros agentes neurolépticos, resultando em menor potencial de induzir sedação e hipotensão
AGENTES ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS ***Mecanismo — Propriedades antagonistas combinadas dos receptores D2 de dopamina e 5-HT2 de serotonina; a clozapina e a olanzapina também são antagonistas do receptor D4 de dopamina***				
Risperidona	Transtornos psicóticos Transtorno bipolar	*Sintomas extrapiramidais leves, prolongamento QT* Sintomas anticolinérgicos (boca seca, obstipação, retenção urinária), sedação, ganho de peso	Hipersensibilidade à risperidona	Os antipsicóticos atípicos são mais efetivos do que os antipsicóticos típicos no tratamento dos sintomas "negativos" da esquizofrenia Os antipsicóticos atípicos produzem sintomas extrapiramidais significativamente mais leves do que os antipsicóticos típicos A risperidona liga-se aos receptores D2, 5-HT2, α1, α2, H1
Clozapina	Esquizofrenia refratária a outros antipsicóticos	*Sintomas extrapiramidais leves, agranulocitose* Sintomas anticolinérgicos, sedação, ganho de peso	História de agranulocitose induzida por clozapina ou granulocitopenia grave Distúrbios mieloproliferativos	A clozapina não tem sido utilizada como agente de primeira linha, devido ao risco pequeno, porém significativo, de agranulocitose A clozapina liga-se aos receptores D1–D5, 5-HT2, α1, H1, muscarínicos
Olanzapina	Transtornos psicóticos Transtorno bipolar	*Sintomas extrapiramidais leves* Sintomas anticolinérgicos, sedação, ganho de peso	Hipersensibilidade à olanzapina	A olanzapina liga-se aos receptores D1–D4, 5-HT2, α1, H1, M1–M5

Quetiapina	Transtornos psicóticos Transtorno bipolar	Iguais aos da olanzapina	Hipersensibilidade à quetiapina	A quetiapina liga-se aos receptores D1, D2, 5-HT1, 5-HT2, α1, α2, H1
Ziprasidona	Transtornos psicóticos Transtorno bipolar	*Sintomas extrapiramidais leves, prolongamento QT* Sintomas anticolinérgicos, sedação, ganho de peso	Uso concomitante de trióxido de arsênico, clorpromazina, antiarrítmicos da classe Ia e III ou outros fármacos que causam prolongamento QT Uso concomitante de mesoridazina, moxifloxacino, pentamidina, pimozida, probucol, sotalol, esparfloxacino, tacrolimo ou tioridazina História de prolongamento de QT, incluindo síndrome congênita do QT longo Arritmias cardíacas Infarto do miocárdio agudo recente Insuficiência cardíaca não-compensada	A ziprasidona liga-se aos receptores D2, 5-HT1, 5-HT2, α1, H1
Aripiprazol	Transtornos psicóticos Transtorno bipolar	Iguais aos da risperidona	Hipersensibilidade ao aripiprazol	O aripiprazol é um agonista parcial D2 e 5-HT1A e um antagonista 5-HT2A

13

Farmacologia da Neurotransmissão Serotoninérgica e Adrenérgica Central

Mireya Nadal-Vicens, Jay H. Chyung e Timothy J. Turner

Introdução
Caso
Bioquímica e Fisiologia da Neurotransmissão Serotoninérgica e Adrenérgica Central
- Síntese e Regulação da Serotonina
- Receptores de Serotonina

Fisiopatologia dos Transtornos Afetivos
- Características Clínicas dos Transtornos Afetivos
- A Teoria Monoamínica da Depressão
  - Limitações da Teoria Monoamínica

Classes e Agentes Farmacológicos
- Inibidores do Armazenamento da Serotonina
- Inibidores da Degradação da Serotonina
- Inibidores da Recaptação
  - Antidepressivos Tricíclicos (ATC)
  - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)
  - Inibidores da Recaptação de Serotonina–Norepinefrina (IRSN)
- Antidepressivos Atípicos
- Agonistas dos Receptores de Serotonina
- Antagonistas dos Receptores de Serotonina
- Estabilizadores do Humor
  - Lítio

Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Este capítulo introduz o neurotransmissor **serotonina** (5-hidroxitriptamina ou 5-HT), que constitui o alvo de muitos dos fármacos utilizados no tratamento da depressão. Muitas dessas medicações antidepressivas também afetam a neurotransmissão da **norepinefrina** (**NE**); acredita-se que ambas as vias de neurotransmissores sejam essenciais para a modulação do humor. São também discutidos os diferentes mecanismos pelos quais os fármacos podem alterar a sinalização da serotonina e da norepinefrina. Embora muitos dos fármacos apresentados atuem como antidepressivos e hipnóticos, outros medicamentos incluídos nesse grupo farmacológico constituem tratamentos efetivos para a enxaqueca e a síndrome do intestino irritável. O **lítio** e outros fármacos utilizados no tratamento do transtorno afetivo bipolar também são discutidos de modo sucinto.

Os transtornos do humor maiores são definidos pela presença de episódios depressivos e/ou maníacos. Os pacientes que sofreram pelo menos um episódio maníaco, com ou sem história adicional de episódios depressivos, apresentam transtorno afetivo bipolar (TABP), enquanto aqueles com episódios depressivos recorrentes, sem nenhuma história de mania, sofrem de transtorno depressivo maior (TDM). A prevalência do TDM durante a vida é de cerca de 17%, enquanto a do TABP é de 1 a 2%. Existe um risco hereditário particularmente forte de TABP, embora os fatores ambientais sejam, com freqüência, deflagradores dos episódios maníacos ou depressivos. Embora a mania seja uma característica do TABP, os pacientes bipolares passam períodos significativos de sua vida em estado deprimido, e a taxa de mortalidade do transtorno decorre, primariamente, dos impulsos suicidas. O TDM pode ocorrer como doença isolada ou pode ser precipitado por outras doenças, como acidente vascular cerebral, demência, diabetes, câncer e coronariopatia. Embora exista uma certa predisposição genética ao TDM, acredita-se que ambientes estressantes ou a ocorrência de doença possam desencadear um TDM na ausência de vulnerabilidade genética. O envelhecimento e a aterosclerose microvascular cerebral também estão associados à depressão de início tardio no indivíduo idoso. Além dos fatores genéticos e ambientais desencadeantes, muitas classes de drogas podem exacerbar a depressão.

Tanto o TDM quanto o TABP constituem causas importantes de morbidade no mundo inteiro, resultando em perda da produtividade e uso considerável de recursos médicos. O transtorno afetivo está associado a um risco aumentado de suicídio; as taxas de suicídio cometido são estimadas em até 15% entre pacientes não tratados. Na maioria dos casos de suicídio, o paciente tinha sido examinado por um médico (não necessariamente um psiquiatra) menos de 1 mês antes do suicídio.

■ Caso

Mary R., de 27 anos de idade, é uma funcionária que procura o seu médico, o Dr. Lee, devido a uma perda de peso de 8 kg ocorrida nos últimos 2 meses. A Sra. R lamenta-se de que vem sendo atormentada por sentimentos quase constantes de tristeza e por uma

sensação de desamparo e inadequação no trabalho. Sente-se tão mal que não consegue ter uma boa noite de sono há mais de um mês. Não sente mais prazer na vida e, recentemente, ficou assustada quando sua mente foi invadida por pensamentos suicidas. A Sra. R confessa ao Dr. Lee que ela já se sentiu assim há algum tempo, mas que isso passou. O Dr. Lee interroga a Sra. R sobre o seu padrão de sono, apetite, capacidade de concentração, nível de energia, humor, nível de interesse e sentimentos de culpa. Faz perguntas específicas sobre os pensamentos suicidas, em particular se ela arquitetou algum plano específico e se já alguma vez tentou suicídio. O Dr. Lee explica à Sra. R que ela tem transtorno depressivo maior, provavelmente causado por um desequilíbrio químico no cérebro, e prescreve o antidepressivo fluoxetina.

Duas semanas depois, a Sra. R telefona para dizer que o medicamento não está surtindo efeito. O Dr. Lee a incentiva a continuar tomando o remédio e, depois de mais 2 semanas, a Sra. R começa a sentir-se melhor. Não se sente mais triste nem abatida; os sentimentos de desamparo e de inadequação que antes a atormentavam diminuíram. De fato, ao retornar ao médico 6 semanas depois, declara estar se sentindo muito melhor. Não sente mais a necessidade de tanto sono, e está sempre com muita energia. Agora, está convencida de que ela é a pessoa mais inteligente da companhia. Acrescenta orgulhosamente a seu médico que ela há pouco tempo comprou um novo carro esporte e fez muitas compras. O Dr. Lee explica à Sra. R que ela pode estar tendo um episódio maníaco e, após consultar um psiquiatra, prescreve lítio e diminui a dose de fluoxetina. A Sra. R hesita em tomar a nova medicação, argumentando que está se sentindo muito bem e que está preocupada com os efeitos colaterais do lítio.

QUESTÕES

- **1.** Em que difere um episódio depressivo do estado de sentir-se ocasionalmente triste?
- **2.** Como a fluoxetina atua?
- **3.** Por que existe uma demora no início do efeito terapêutico da fluoxetina?
- **4.** O que causou a hipomania da Sra. R? Por que é necessário tratar o transtorno afetivo bipolar se a paciente "sente-se bem"?
- **5.** Que preocupações específicas poderia ter a Sra. R sobre os efeitos adversos do lítio?

BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA DA NEUROTRANSMISSÃO SEROTONINÉRGICA E ADRENÉRGICA CENTRAL

A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5HT) e a norepinefrina (NE) desempenham papéis críticos na modulação do humor, no ciclo de sono–vigília, na motivação, na percepção da dor e na função neuroendócrina. As projeções serotoninérgicas para a medula espinal estão envolvidas na percepção da dor, regulação visceral e controle motor, enquanto as projeções para o prosencéfalo são importantes na modulação do humor, na cognição e na função endócrina. O sistema noradrenérgico modula a vigilância, as respostas ao estresse, a função neuroendócrina, o controle da dor e a atividade do sistema nervoso simpático.

A liberação de 5HT e de NE ocorre primariamente através de varicosidades. Ao contrário das sinapses, que formam contatos firmes com neurônios-alvo específicos, as varicosidades liberam grandes quantidades de neurotransmissor a partir de vesículas presentes no espaço extracelular, estabelecendo gradientes de concentração de neurotransmissor nas áreas de projeção das varicosidades. As células que contêm 5HT nos **núcleos da rafe** e as células que contêm NE no ***locus ceruleus*** projetam-se amplamente através do córtex cerebral, enquanto a dopamina apresenta um padrão mais focado de projeções. Cada um desses sistemas possui auto-receptores pré-sinápticos proeminentes, que controlam as concentrações locais de transmissores. Essa auto-regulação resulta em descarga coordenada, produzindo ondas espontâneas e sincrônicas de atividade, que podem ser medidas como freqüências de descarga. Por exemplo, as células nos núcleos da rafe habitualmente apresentam descargas numa taxa de 0,3 a 7 picos por segundo. Como a freqüência de descarga não se modifica rapidamente, e os *quanta* de transmissor liberado em cada descarga são razoavelmente bem conservados, a concentração de neurotransmissor nas proximidades das varicosidades é mantida dentro de uma estreita faixa.

A concentração média estabelece o **tônus** basal de atividade nos neurônios-alvo que recebem projeções de 5HT e NE. Além disso, estímulos específicos podem provocar rápidos surtos de descarga, superpostos à atividade tônica basal, fornecendo informações adicionais. Por conseguinte, os sistemas de projeção difusos podem fornecer dois tipos de informação: uma descarga neuronal rápida e distinta, semelhante à neurotransmissão mais tradicional, e uma freqüência de descarga tônica mais lenta, que presumivelmente proporciona uma integração da informação no decorrer de um maior período de tempo.

SÍNTESE E REGULAÇÃO DA SEROTONINA

A serotonina é sintetizada a partir do aminoácido triptofano pela enzima **triptofano hidroxilase** (**TPH**), que converte o triptofano em **5-hidroxitriptofano**. A seguir, a **L-aminoácido aromático descarboxilase** converte o 5-hidroxitriptofano em serotonina (Fig. 13.1A). Essas enzimas são encontradas no citoplasma dos neurônios serotoninérgicos, tanto no corpo celular quanto nos processos celulares. A serotonina é concentrada e armazenada no interior de vesículas localizadas nos axônios, corpos celulares e dendritos.

O ciclo metabólico da serotonina (Fig. 13.2) envolve a sua síntese, captação em vesículas sinápticas, exocitose, recaptação no citoplasma e, a seguir, captação em vesículas ou degradação. É importante assinalar que pode ocorrer regulação dos níveis de neurotransmissão da 5HT e NE em qualquer uma dessas etapas.

A bioquímica da síntese e regulação da norepinefrina é discutida no Cap. 9. Para uma revisão, a síntese de norepinefrina encontra-se resumida na Fig. 13.1B, enquanto o seu ciclo metabólico é apresentado de modo sucinto na Fig. 13.3.

Para todas as monoaminas, a primeira etapa de síntese é que limita a velocidade. Assim, a síntese de DA e NE tem a sua velocidade limitada pela **tirosina hidroxilase** (TH), e a síntese de 5HT pela **triptofano hidroxilase** (TPH). Ambas as enzimas são estritamente reguladas por retroalimentação inibitória através de auto-receptores. Os auto-receptores pré-sinápticos de 5HT respondem a aumentos locais das concentrações de 5HT através de sinalização de proteínas G, o que leva a uma redução dos níveis de cAMP, resultando em atividade diminuída da proteinocinase A e da cálcio-CaM cinase II. Como a fosforilação da TPH aumenta a sua atividade, a redução da atividade da cinase resulta em síntese diminuída de 5HT. Essa alça de auto-regulação pode fornecer uma explicação para o tempo observado de ação dos antidepressivos clinicamente, conforme discutido na seção sobre a teoria monoamínica da depressão.

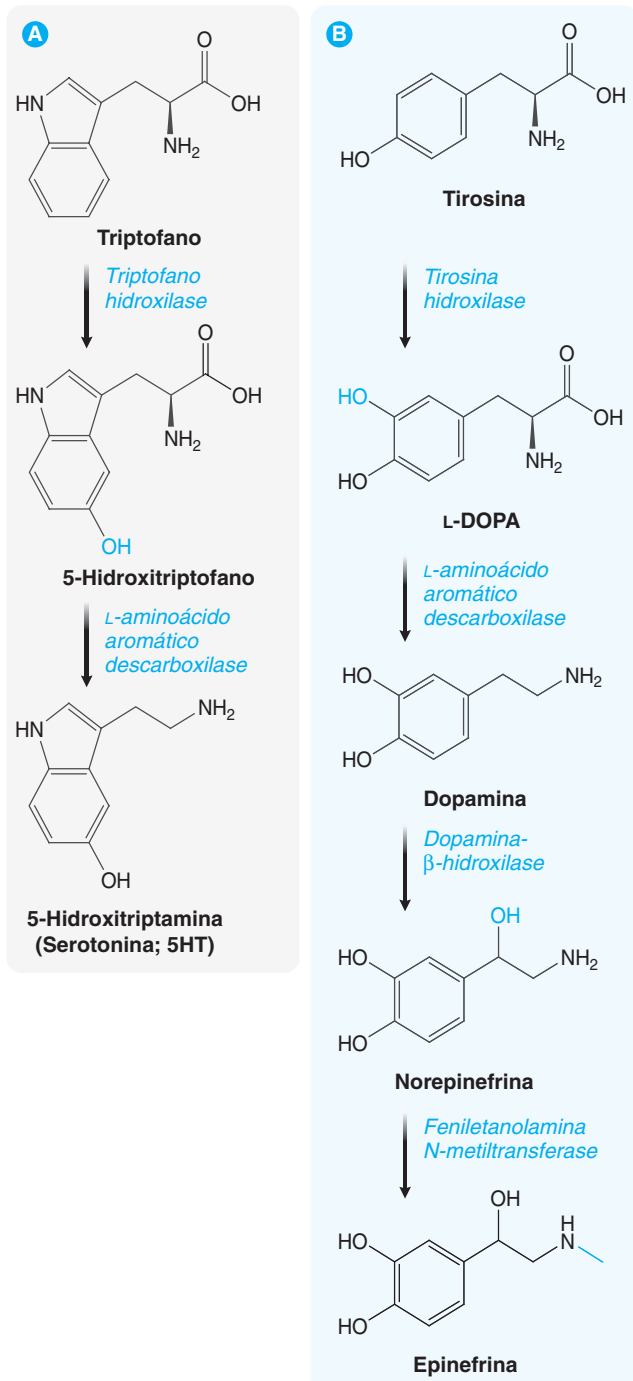



Fig. 13.1 Síntese de serotonina e de norepinefrina. A. A 5-hidroxitriptamina (serotonina) é sintetizada a partir do aminoácido triptofano em duas etapas: a hidroxilação do triptofano, para formar 5-hidroxitriptofano, e a descarboxilação subseqüente desse intermediário, produzindo a 5-hidroxitriptamina (5HT). A triptofano hidroxilase é a enzima que limita a velocidade nessa via. **B.** A norepinefrina é sintetizada a partir do aminoácido tirosina, em um processo em três etapas semelhante à via de síntese da serotonina. A tirosina é inicialmente oxidada a L-DOPA pela enzima tirosina hidroxilase e, em seguida, descarboxilada a dopamina. Após o seu transporte na vesícula sináptica, a dopamina é hidroxilada pela enzima dopamina β-hidroxilase, formando a norepinefrina. A mesma enzima descarboxila o 5-hidroxitriptofano e a L-DOPA; ela é conhecida, genericamente, como L-aminoácido aromático descarboxilase. A tirosina hidroxilase é a enzima que limita a velocidade nessa via.

A 5HT é transportada em vesículas por intermédio do transportador de monoaminas vesicular (VMAT, *vesicular monoamine transporter*). Este é um transportador inespecífico de monoaminas, que é importante no acondicionamento vesicular da dopamina (DA) e da epinefrina (EPI), bem como da 5HT.

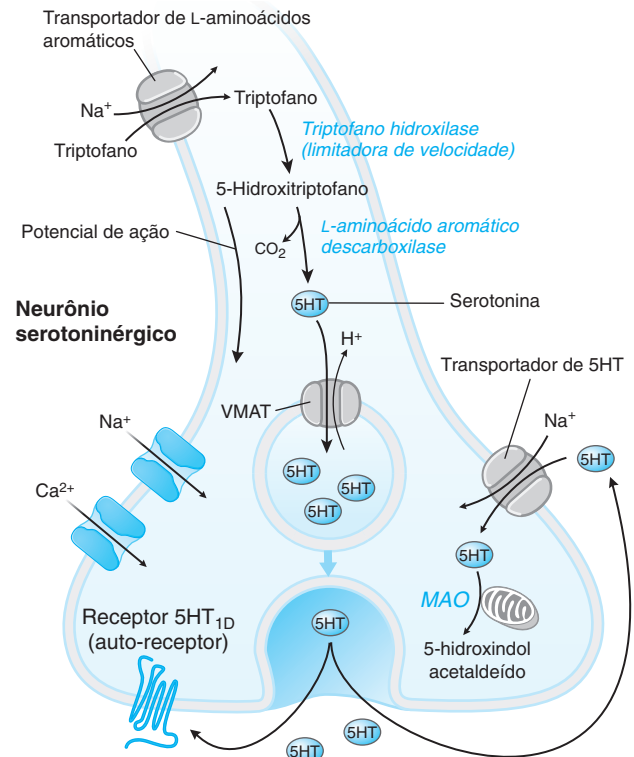



Fig. 13.2 Regulação pré-sináptica da neurotransmissão da serotonina. A serotonina (5HT) é sintetizada a partir do triptofano em uma via de duas reações: a enzima que limita a velocidade é a triptofano hidroxilase. Tanto a 5HT recém-sintetizada quanto a reciclada são transportadas do citoplasma para o interior de vesículas sinápticas pelo transportador de monoaminas vesicular (VMAT). A neurotransmissão é iniciada por um potencial de ação no neurônio pré-sináptico, que acaba produzindo a fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática, através de um processo dependente de Ca^{2+}. A 5HT é removida da fenda sináptica por um transportador seletivo de 5HT, bem como por transportadores não-seletivos de recaptação (*não indicados*). A 5HT pode estimular os auto-receptores $5HT_{1D}$, proporcionando uma inibição por retroalimentação. A 5HT citoplasmática é seqüestrada em vesículas sinápticas pelo VMAT ou degradada pela MAO mitocondrial.

A **reserpina** liga-se irreversivelmente ao VMAT e, portanto, inibe o acondicionamento da DA, da NE, da EPI e da 5HT em vesículas.

Os transportadores de recaptação seletiva da serotonina reciclam a 5HT da fenda sináptica de volta ao neurônio pré-sináptico. Os transportadores da recaptação seletiva de monoaminas são proteínas que atravessam doze vezes a membrana e que acoplam o transporte do neurotransmissor ao gradiente de sódio transmembrana. Ao contrário do VMAT, que é um transportador inespecífico de monoaminas, os transportadores de recaptação de monoaminas exibem seletividade, alta afinidade e baixa capacidade para cada monoamina específica. Os transportadores seletivos de monoaminas, que incluem o **transportador de serotonina** (SERT), o **transportador de norepinefrina** (NET) e o **transportador de dopamina** (DAT), também são capazes de transportar as outras monoaminas, porém com menos eficiência.

Quando a 5HT retorna ao citoplasma neuronal, o neurotransmissor é transportado em vesículas através do VMAT ou sofre degradação pelo sistema de **monoamina oxidase** (MAO). As MAO são enzimas mitocondriais que regulam os níveis de monoaminas nos tecidos neurais e que inativam as monoaminas (como a tiramina) circulantes e dietéticas no fígado e no intestino. As duas isoformas, a MAO-A e a MAO-B, diferem de acordo com a especificidade de substrato: a MAO-A oxida

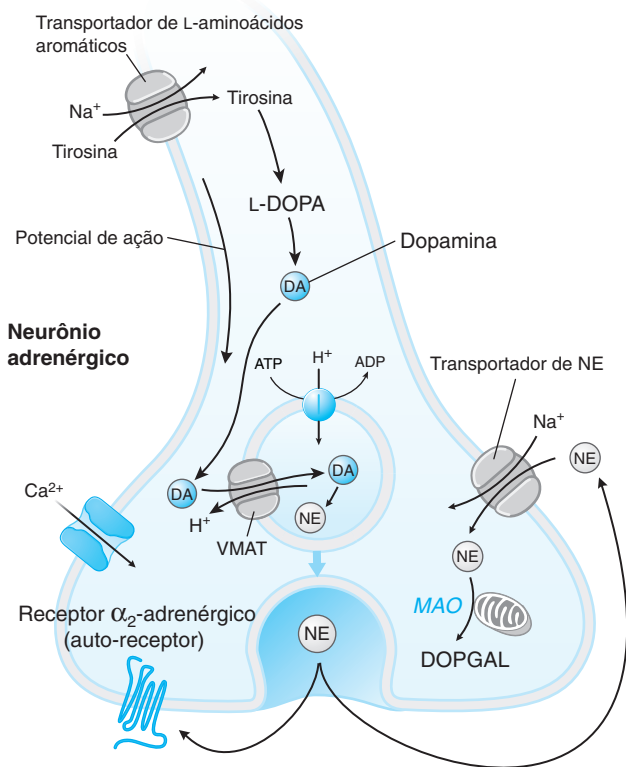



Fig. 13.3 Regulação pré-sináptica da neurotransmissão da norepinefrina. A norepinefrina presente na vesícula sináptica provém de duas fontes. Em primeiro lugar, a dopamina sintetizada a partir da tirosina é transportada na vesícula pelo transportador de monoaminas vesicular (VMAT). No interior da vesícula, a dopamina é convertida em norepinefrina pela dopamina-β-hidroxilase. Em segundo lugar, a NE reciclada é transportada do citoplasma para o interior da vesícula, um transporte também efetuado pelo VMAT. A neurotransmissão é iniciada por um potencial de ação no neurônio pré-sináptico, o que acaba levando à fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática, através de um processo dependente de Ca^{2+}. A NE é removida da fenda sináptica por um transportador seletivo de norepinefrina (NET), bem como por transportadores não-seletivos da recaptação (*não indicados*). A NE pode estimular auto-receptores α_2-adrenérgicos a proporcionar uma inibição por retroalimentação. A NE citoplasmática que não é seqüestrada em vesículas sinápticas pelo VMAT sofre degradação pela monoamina oxidase (MAO) a 3,4-diidroxifenilglicoaldeído (DOPGAL) na membrana mitocondrial externa.

a 5HT, a NE e a DA, enquanto a MAO-B oxida preferencialmente a DA. As monoamina oxidases inativam as monoaminas através de desaminação oxidativa, utilizando uma flavina funcional como aceptor de elétrons. A **catecol-O-metiltransferase** (COMT) no espaço extracelular é outra enzima importante de degradação das monoaminas, embora a COMT desempenhe um papel menos significativo no SNC do que na periferia.

RECEPTORES DE SEROTONINA

Foram caracterizados múltiplos subtipos de receptores de 5HT, e todos eles, à exceção de um, estão acoplados à proteína G (Quadro 13.1). Em geral, a classe de receptores $5HT_1$ inibe a adenilil ciclase, a classe $5HT_2$ aumenta a renovação do fosfatidilinositol, e as classes $5HT_4$, $5HT_6$ e $5HT_7$ estimulam a adenilil ciclase. O único canal iônico regulado por ligante conhecido é o receptor $5HT_3$, embora vários subtipos de receptores de 5HT ainda não estejam totalmente caracterizados. O receptor $5HT_{1A}$ é expresso tanto nos corpos celulares serotoninérgicos dos núcleos da rafe quanto em neurônios pós-sinápticos no hipocampo, e a sua ativação resulta em diminuição dos níveis de cAMP. O receptor $5HT_{1D}$ pré-sináptico medeia os mecanismos auto-inibitórios da neurotransmissão da 5HT nos terminais axônicos. A sinalização dos receptores $5HT_{2A}$ e $5HT_{2C}$ é excitatória e baixa o limiar de descarga neuronal. Os vários subtipos de receptores estão diferencialmente expressos no cérebro. Por exemplo, um subgrupo de projeções de 5HT para o córtex estimula os receptores $5HT_2$ pós-sinápticos, enquanto outras projeções para o sistema límbico estimulam os receptores $5HT_{1A}$ pós-sinápticos. Entretanto, existe uma considerável superposição na expressão dos subtipos de receptores, e a importância fisiológica dessa superposição não está bem elucidada.

Os mecanismos de sinalização dos subtipos de receptores de norepinefrina (adrenérgicos) são discutidos no Cap. 9 e revistos no Quadro 13.1.

FISIOPATOLOGIA DOS TRANSTORNOS AFETIVOS

O transtorno depressivo maior (TDM) e o transtorno afetivo bipolar (TABP) caracterizam-se por uma desregulação do humor. O transtorno depressivo maior caracteriza-se por episódios recorrentes de depressão, enquanto o transtorno bipolar é definido pela presença de mania ou hipomania (embora os períodos de depressão sejam mais comuns do que os períodos de humor elevado no TABP). Além disso, vários outros transtornos, como distimia e ciclotimia, envolvem combinações ou manifestações menos extremas de depressão e mania. As teorias moleculares atuais para a etiologia da depressão têm a sua base na **hipótese monoamínica**, enquanto as teorias para a etiologia da mania originam-se, principalmente, das ações deduzidas do lítio, um agente de primeira linha utilizado no tratamento da mania. Entretanto, como as etiologias subjacentes desses transtornos ainda não estão bem elucidadas em nível molecular, os critérios para diagnóstico baseiam-se, primariamente, na avaliação clínica. Os critérios diagnósticos da American Psychiatric Association para o transtorno depressivo maior e o transtorno bipolar estão resumidos nos Boxes 13.1 e 13.2.

QUADRO 13.1 Mecanismos de Sinalização dos Subtipos de Receptores de Norepinefrina e de Serotonina

SUBTIPO DE RECEPTOR DE NE	MECANISMOS DE SINALIZAÇÃO
α_1	↑ IP_3, DAG
α_2*	↓ cAMP
$\beta_{1,2}$	↑ cAMP
SUBTIPO DE RECEPTOR DE 5HT	
$5HT_{1A,B,D}$*$_{, E,F}$	↓ cAMP
$5HT_{2A,B,C}$	↑ IP_3, DAG
$5HT_3$	Canal iônico regulado por ligante
$5HT_{4,6,7}$	↑ cAMP

Abreviaturas: cAMP = AMP cíclico; IP_3 = 1,4,5-trifosfato de inositol; DAG = diacilglicerol.

*Os receptores α_2-adrenérgicos e $5HT_{1D}$ são auto-receptores pré-sinápticos importantes para a inibição por retroalimentação.

BOXE 13.1 Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais, Critérios de Revisão para o Transtorno Depressivo Maior (TMD)

A. Pelo menos um dos seguintes estados anormais do humor, que interferem significativamente na vida do indivíduo:
   1. Humor deprimido anormal a maior parte do dia, quase todos os dias, durante pelo menos 2 semanas
   2. Perda anormal de todo interesse ou prazer na maior parte do dia, quase todos os dias, durante pelo menos 2 semanas
   3. Indivíduo com menos de 18 anos de idade: humor irritável anormal na maior parte do dia, quase todos os dias, durante pelo menos 2 semanas
B. Pelo menos cinco dos seguintes sintomas foram observados durante o mesmo período de depressão de 2 semanas:
   1. Humor deprimido anormal (ou humor irritável se for uma criança ou adolescente)
   2. Perda anormal de todo interesse e prazer
   3. Transtorno do apetite ou alteração do peso:
      - perda anormal de peso (na ausência de dieta) ou diminuição do apetite, ou
      - ganho anormal de peso ou aumento do apetite
   4. Transtorno do sono, insônia anormal ou hipersonia anormal
   5. Transtorno da atividade, agitação anormal ou lentidão anormal (passível de ser observada por outras pessoas)
   6. Fadiga anormal ou perda de energia
   7. Autocensura anormal ou culpa inadequada
   8. Concentração anormal ou indecisão
   9. Pensamentos mórbidos anormais de morte (não apenas medo de morrer) ou suicida
C. Os sintomas não são atribuíveis a uma psicose de humor incongruente
D. Nunca houve um episódio maníaco, episódio misto ou episódio hipomaníaco
E. Os sintomas não são atribuíveis a doença física, álcool, medicamentos ou drogas de rua
F. Os sintomas não são atribuíveis a uma perda normal

BOXE 13.2 Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais, Critérios de Revisão para Transtorno Bipolar (Abreviados)

TRANSTORNO BIPOLAR I

Um único episódio maníaco:

A. Presença de apenas um episódio maníaco ou ausência de episódios depressivos maiores passados (Nota: A recorrência é definida como uma mudança de polaridade a partir da depressão ou intervalo de pelo menos 2 meses sem sintomas maníacos)
B. O episódio maníaco não é mais bem explicado por um transtorno esquizoafetivo e não está superposto a esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno de delírio ou transtorno psicótico sem outra especificação

Nos casos em que um paciente apresentou múltiplos episódios de humor, os subtipos bipolares I são definidos pelo episódio mais recente de humor:

- Episódio hipomaníaco mais recente
- Episódio maníaco mais recente
- Episódio misto mais recente
- Episódio deprimido mais recente
- Episódio mais recente sem outra especificação

TRANSTORNO BIPOLAR II

A. Presença (ou história) de um ou mais episódios depressivos maiores
B. Presença (ou história) de pelo menos um episódio hipomaníaco
C. Nunca houve episódio maníaco ou episódio misto
D. Episódios de humor nos critérios A e B não são mais bem explicados por transtorno esquizoafetivo e não estão superpostos a esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno de delírio ou transtorno psicótico sem outra especificação
E. Os sintomas provocam sofrimento clinicamente significativo ou comprometimento na função social, ocupacional ou outras áreas importantes de função

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS TRANSTORNOS AFETIVOS

O **transtorno depressivo maior** caracteriza-se por episódios recorrentes de humor deprimido, juntamente com aumento do isolamento social (diminuição do interesse ou da sensação de prazer, sentimentos de menos-valia) e sintomas somáticos característicos (diminuição da energia, alterações do apetite e do sono, dor muscular e redução dos movimentos com latência da fala). O TDM pode ser precipitado por fatores estressantes sociais significativos ou pode surgir de modo espontâneo, devido a alguma predisposição biológica. O episódio depressivo deve durar 2 semanas ou mais e deve interferir significativamente nas atividades diárias do paciente, como trabalho e relacionamentos pessoais. Um episódio não é considerado como TDM se for devido a algum sofrimento (isto é, os sintomas depressivos que surgem nos primeiros 2 meses após a perda de uma pessoa querida são considerados como sentimento normal de pesar) ou a uma afecção clínica geral, como hipotireoidismo ou administração de altas doses de bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos.

Existem três subtipos clínicos de TDM: a depressão típica, a depressão atípica (que, na verdade, é mais comum do que a depressão típica) e a depressão melancólica. Em todos os pacientes deprimidos, é crucial determinar se existe qualquer ideação suicida e se há evidências de psicose. Embora a psicose seja mais típica do transtorno bipolar, os pacientes gravemente deprimidos podem tornar-se psicóticos, e a ideação suicida ou a psicose constituem indicações para encaminhamento imediato a um psiquiatra ou hospitalização psiquiátrica.

A **depressão típica** caracteriza-se por acordar cedo pela manhã (por exemplo, acordar espontaneamente às 5 horas da manhã, com incapacidade de voltar a dormir), diminuição do apetite com perda de peso e sentimentos pronunciados de rompimento social. No caso descrito na introdução, o Dr. Lee estabeleceu um diagnóstico clínico de episódio depressivo maior baseado na presença de praticamente todos esses sintomas por mais de 1 mês. Em geral, a depressão típica responde de modo satisfatório aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (**ISRS**). Como é possível não observar qualquer melhora significativa no decorrer de 2 a 3 semanas, pode-se indicar a

administração a curto prazo de um sonífero, como um benzodiazepínico, para produzir alívio inicial dos sintomas.

A **depressão atípica** caracteriza-se por sinais neurovegetativos, que são o inverso daqueles observados na depressão típica. O paciente apresenta maior apetite, particularmente para alimentos "reconfortantes" ricos em gordura/carboidratos, e hipersonia. Esses indivíduos também se mostram particularmente sensíveis à crítica (interpretam até mesmo comentários inocentes como críticas intensas às suas ações); entretanto, ao contrário dos pacientes tipicamente deprimidos, são capazes de passar por breves períodos de prazer e apresentar um comportamento de busca do prazer. Do ponto de vista clínico, os pacientes com depressão atípica podem não responder tão bem aos ISRS quanto os pacientes com depressão típica. Foi constatado que os inibidores da monoamina oxidase (IMAO) são particularmente efetivos nesse grupo de pacientes; todavia, em virtude dos efeitos adversos significativos dessa classe de fármacos, os IMAO são considerados como agentes de segunda ou de terceira linha. Entretanto, a eficiência dos IMAO, juntamente com o comportamento de busca do prazer observado nesse tipo de indivíduo depressivo (ingestão excessiva de alimento, consumismo em *shopping*), sugere que a depressão atípica resulta de uma diminuição relativa em ambas as vias da serotonina e dopamina. Tipicamente, os medicamentos mais efetivos para essa classe de depressão atuam sobre as monoaminas de modo geral. Esses fármacos incluem a **bupropiona**, a **venlafaxina** e estimulantes como o **metilfenidato**.

A **depressão melancólica** é o subtipo menos comum de depressão, porém freqüentemente o mais severo e incapacitante. O paciente perde todo o interesse pelo seu entorno e, com freqüência, mostra-se totalmente indiferente a críticas ou preocupação. Esses indivíduos são incapazes de sentir prazer, mesmo que por um breve período. Os ISRS ou a **mirtazapina** são considerados os agentes de primeira linha para esse subtipo de depressão; todavia, os pacientes podem exigir o uso de antidepressivos tricíclicos (**ATC**) ou até mesmo uma prova de terapia eletroconvulsiva se os sintomas forem refratários aos agentes de primeira linha. Com freqüência, justifica-se a hospitalização psiquiátrica do paciente, mesmo na ausência de plano suicida, visto que esses pacientes freqüentemente estão incapacitados a ponto de não conseguir sequer formular um plano, apesar do intenso sentimento de vazio.

O **episódio maníaco** é o inverso clínico do episódio depressivo. Embora o paciente possa sentir-se irritado, há habitualmente uma sensação de humor elevado e sentimento de auto-estima aumentada (denominada **grandiosidade**). Em lugar da fala latente e suave observada na depressão, verifica-se um aumento da fala, que é rápida e alta, freqüentemente difícil de interromper. Em lugar da sensação de fadiga e necessidade de sono observadas na depressão, verifica-se uma redução da necessidade de sono. O paciente pode não ter necessidade de dormir durante vários dias, e, em lugar de sentir-se cansado, sente-se revigorado. Em geral, existe alguma forma de atividade à noite quando o indivíduo deveria estar dormindo, como, por exemplo, dirigir, fazer faxina ou trabalhar. Os episódios maníacos caracterizam-se por pensamentos desorganizados, que correm de modo incontrolável, freqüentemente a ponto de o paciente não conseguir permanecer no mesmo assunto por mais de alguns segundos; esses pensamentos podem estar associados a psicose e alucinações auditivas. Em geral, a mania resulta em algum desfecho adverso (acidentes de trânsito, detenção ou hospitalização psiquiátrica) dentro de poucos dias.

Um **episódio hipomaníaco** (literalmente "pequena mania") refere-se a um paciente que apresenta sintomas maníacos por mais de 4 dias, porém na ausência de desfecho adverso. No caso descrito na introdução, a Sra. R teve um episódio hipomaníaco. Caso o Dr. Lee não tivesse intervindo, seus sintomas poderiam ter evoluído para a mania franca. Quando sintomas de episódio maníaco e de episódio depressivo aparecem simultaneamente, o transtorno é descrito como episódio **misto**, e esses pacientes correm maior risco de cometer suicídio (os pacientes deprimidos freqüentemente carecem da energia necessária para executar um plano suicida).

Embora o transtorno bipolar seja caracterizado por sintomas maníacos (mania ou hipomania), o distúrbio é habitualmente dominado por períodos de depressão debilitante e significativa. Com freqüência, os episódios depressivos ocorrem antes do aparecimento de qualquer mania, e, com freqüência, estabelece-se um diagnóstico incorreto de TDM nesses pacientes. Os pacientes com transtorno bipolar freqüentemente sofrem mudanças rápidas e que ameaçam potencialmente a sua vida para o episódio de mania quando tomam antidepressivos (como no caso da Sra. R). Entretanto, se os sintomas maníacos surgirem apenas com o uso de antidepressivos ou com estimulantes, esses sintomas não preenchem tecnicamente os critérios de transtorno bipolar. As classes farmacológicas utilizadas no tratamento do transtorno bipolar são discutidas no final da seção de farmacologia e são descritas como **estabilizadores do humor**. Com freqüência, os pacientes continuam sofrendo de depressão enquanto fazem uso de estabilizadores do humor, podendo ser necessário um tratamento adjuvante com antidepressivos (o risco de induzir mania é significativamente diminuído na presença de um estabilizador do humor).

A TEORIA MONOAMÍNICA DA DEPRESSÃO

A base biológica da depressão começou a ser desvendada nas décadas de 1940 e 1950, quando observadores perspicazes verificaram que a imipramina, a iproniazida e a reserpina exerciam efeitos inesperados sobre o humor.

No final da década de 1940, foi desenvolvido o agente tricíclico **imipramina** para uso no tratamento de pacientes psicóticos; entretanto, foi subseqüentemente constatado que o fármaco exercia efeitos antidepressivos pronunciados. A imipramina bloqueia preferencialmente os transportadores de 5HT, e o seu metabólito ativo, a desipramina, bloqueia preferencialmente os transportadores de NE. Por conseguinte, os neurotransmissores persistem na sinapse em concentrações mais altas e por mais tempo, produzindo maior ativação dos receptores pós-sinápticos de 5HT e NE.

Em 1951, foi constatado que o agente antituberculose **iproniazida** possui efeitos antidepressivos. A iproniazida inibe a monoamina oxidase e, portanto, impede a degradação da 5HT, da NE e da DA. O conseqüente aumento no neurotransmissor citosólico resulta em aumento da captação do neurotransmissor nas vesículas e, portanto, em sua maior liberação após exocitose.

Na década de 1950, foi observado que o agente anti-hipertensivo **reserpina** induzia depressão em 10–15% dos pacientes. A seguir, os pesquisadores verificaram que a reserpina tinha a capacidade de induzir depressão em modelos animais, bem como em seres humanos. A reserpina provoca depleção da 5HT, da NE e da DA nos neurônios pré-sinápticos ao inibir o transporte desses neurotransmissores nas vesículas sinápticas. O fármaco liga-se irreversivelmente ao VMAT e, por fim, destrói as vesículas. A 5HT, a NE e a DA que se acumulam no citoplasma são degradadas pela MAO mitocondrial. Acredita-se que a conseqüente redução da neurotransmissão monoamínica seja responsável pela produção de um humor deprimido.

Os achados anteriormente descritos sugerem fortemente que os sistemas monoaminérgicos centrais da serotonina e da norepinefrina estejam intimamente envolvidos na patogenia da depressão. A **teoria monoamínica da depressão** sustenta que a depressão resulta de uma diminuição patológica na neurotransmissão de serotonina e/ou norepinefrina. Com base nessa hipótese, pode-se deduzir que o aumento na neurotransmissão da serotonina e/ou norepinefrina pode melhorar ou reverter a depressão. Como se trata de uma doença biológica relacionada com alterações patológicas a longo prazo na atividade das monoaminas, o TDM deve ser passível de tratamento com medicamentos.

Limitações da Teoria Monoamínica

Embora quase todas as classes de antidepressivos sejam farmacologicamente ativas em seus locais de ação moleculares e celulares, com atividade quase imediata, seus efeitos antidepressivos clínicos em geral são apenas observados depois de 3 semanas ou mais de tratamento contínuo. De forma semelhante, embora a reserpina provoque rápida depleção do neurotransmissor nos sistemas monoaminérgicos, são necessárias várias semanas de tratamento contínuo com reserpina para induzir depressão. A demora inexplicada no início de ação desses fármacos continua sendo um enigma central na elucidação da fisiopatologia da depressão.

Em alguns pacientes, os fármacos que aumentam seletivamente a neurotransmissão da 5HT eliminam a depressão, enquanto os que aumentam de modo seletivo a neurotransmissão da NE exercem pouco ou nenhum efeito. Em outros pacientes, os fármacos que afetam o sistema da NE são mais benéficos do que os que afetam o sistema da 5HT. De modo global, cada fármaco individual mostra-se efetivo em cerca de 70% dos pacientes que sofrem de depressão, e os fármacos que apresentam eficácia acentuadamente diferente no bloqueio da recaptação de NE e/ou 5HT podem exibir uma eficiência clínica semelhante quando testados em grandes populações clínicas. Essas observações clínicas não são facilmente explicadas pela teoria monoamínica.

O intervalo de tempo necessário para a eficiência clínica dos antidepressivos pode ser explicado pelos mecanismos autoreguladores que afetam os neurônios monoaminérgicos pré-sinápticos. De modo um tanto paradoxal, o tratamento com um agente antidepressivo clássico produz uma diminuição imediata na freqüência de descarga neuronal no *locus ceruleus* e/ou núcleo da rafe (dependendo do fármaco), com diminuição concomitante na síntese e liberação de 5HT e NE. Essa observação sugere que o aumento induzido pelo antidepressivo na concentração de neurotransmissor na fenda sináptica resulta em inibição aguda por retroalimentação da descarga neuronal através dos auto-receptores $5HT_{1D}$ e α_2 para a 5HT e a NE, respectivamente. Em resposta aos níveis elevados de neurotransmissor, a estimulação inibitória dos auto-receptores infra-regula agudamente a atividade das enzimas que limitam a velocidade, TPH e TH, além de reduzir também de forma aguda a taxa de descarga neuronal. O efeito final é que a exposição inicial a agentes antidepressivos pode não aumentar significativamente a sinalização pós-sináptica.

Em contrapartida, o uso crônico de agentes antidepressivos induz uma infra-regulação dos próprios auto-receptores inibitórios, levando a um aumento da neurotransmissão. (Observe que os receptores de 5HT e NE pós-sinápticos também são infra-regulados por alterações na liberação e recaptação dos neurotransmissores, porém em menor grau.) O tratamento crônico, mas não agudo, aumenta os níveis de cAMP nos neurônios-alvo, indicando que o efeito final do tratamento crônico com fármacos antidepressivos consiste em aumentar a sinalização do segundo mensageiro através das vias da 5HT e/ou NE. São necessárias várias semanas para que ocorra a mudança na sensibilidade dos auto-receptores, em concordância com a seqüência temporal da resposta terapêutica dos pacientes. Por conseguinte, o atraso no início da resposta terapêutica poderia ser produzido por mecanismos fisiológicos de retroalimentação inibitória; somente após terapia farmacológica crônica é que a dessensibilização gradual dos auto-receptores permite um aumento da neurotransmissão (Fig. 13.4). Apesar de teórica, essa hipótese sobre as alterações na sensibilidade dos receptores monoamínicos oferece uma explicação para o atraso no início de ação terapêutica da fluoxetina observado na Sra. R. Pode explicar também por que alguns pacientes apresentam agravamento agudo da depressão ou ideação suicida nos primeiros dias de tratamento com antidepressivos, e ressalta a necessidade de acompanhamento rigoroso dos pacientes durante as primeiras semanas de tratamento.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

A transmissão serotoninérgica é modulada por uma ampla gama de agentes cujos alvos de ação consistem no armazenamento, degradação e captação de neurotransmissores e receptores de neurotransmissores. Como a serotonina está envolvida em diversos processos fisiológicos, tanto centrais quanto periféricos, os agentes que alteram o tônus serotoninérgico possuem ações diversas sobre o cérebro (humor, sono, enxaqueca), o sistema gastrintestinal (GI) e a temperatura central e hemodinâmica (síndrome de serotonina). Muitos desses efeitos biológicos são discutidos à medida que os agentes farmacológicos forem introduzidos, embora a ênfase seja sobre os agentes que regulam o humor.

INIBIDORES DO ARMAZENAMENTO DA SEROTONINA

A anfetamina e drogas relacionadas interferem na capacidade das vesículas sinápticas de armazenar monoaminas, como a serotonina. Por conseguinte, a anfetamina, a metanfetamina e o metilfenidato deslocam a 5HT, a DA e a NE de suas vesículas de armazenamento. Para a depressão atípica e para a depressão do idoso, os estimulantes como a **anfetamina**, o **metilfenidato** e a **modafinila** mostraram-se úteis como agentes de segunda linha, em parte devido a seus efeitos combinados sobre a serotonina, a norepinefrina e a dopamina. Entretanto, esses fármacos podem induzir psicose em pacientes suscetíveis, razão pela qual é preciso ter cautela no transtorno bipolar. Além disso, a **fenfluramina** e a **dexfenfluramina** são derivados halogenados da anfetamina que são modestamente seletivos para a 5HT. Essa associação foi utilizada por pouco tempo nos Estados Unidos para a perda de peso, porém a ocorrência de cardiotoxicidade grave levou a seu abandono. Outro derivado da anfetamina, a **metilenodioximetanfetamina** (**MDMA**), é um inibidor seletivo do armazenamento da serotonina e ligante do receptor de 5HT. Não foi aprovada para uso na prática clínica, porém representa um problema clínico significativo, em virtude de seu uso ilícito (como *ecstasy*).

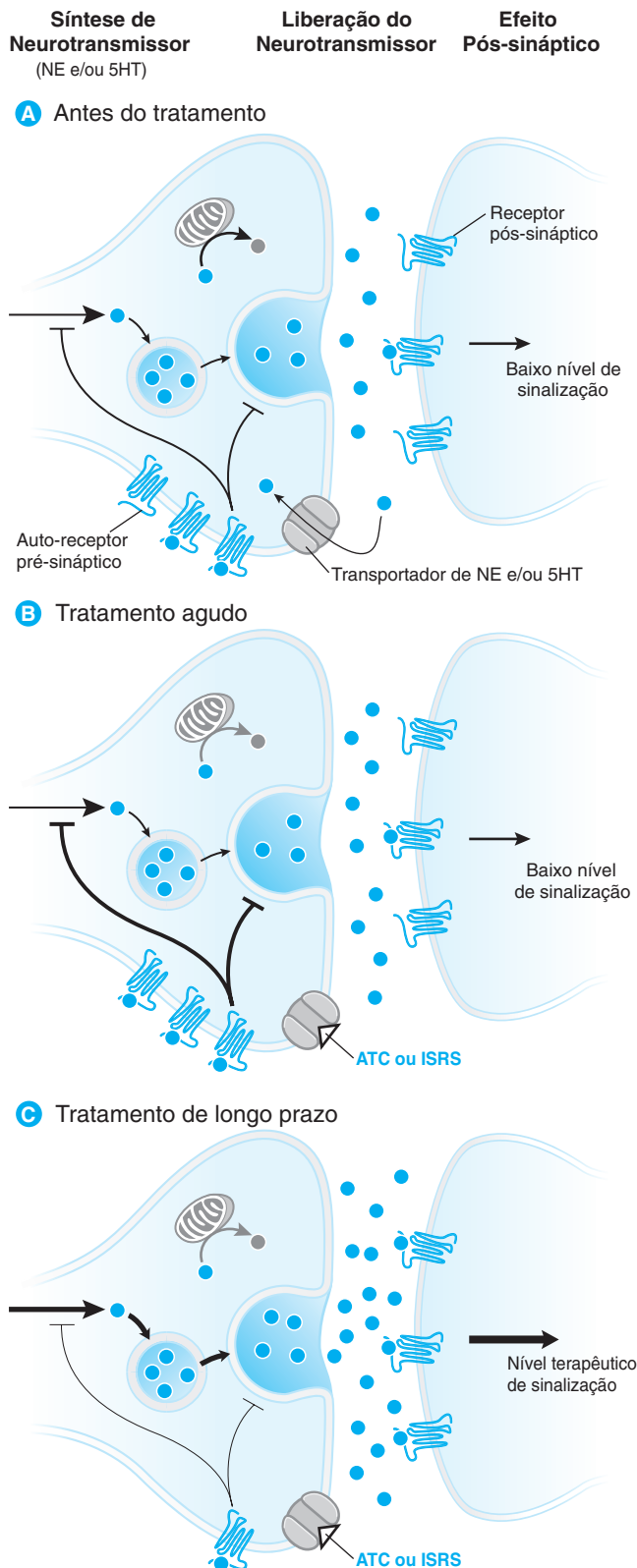



Fig. 13.4 Mecanismo postulado do atraso no início do efeito terapêutico dos fármacos antidepressivos. A. Antes do tratamento, os neurotransmissores são liberados em níveis patologicamente baixos e exercem níveis de retroalimentação auto-inibitória em estado de equilíbrio dinâmico. O efeito final consiste em nível basal anormalmente baixo de atividade dos receptores pós-sinápticos (*sinalização*). **B.** O uso a curto prazo de medicação antidepressiva resulta em liberação aumentada de neurotransmissor e/ou aumento da duração da ação do neurotransmissor na fenda sináptica. Ambos os efeitos produzem aumento da estimulação dos auto-receptores inibitórios, com inibição aumentada da síntese de neurotransmissores e da exocitose. O efeito final consiste em reduzir o efeito inicial da medicação, e a atividade dos receptores pós-sinápticos permanece em níveis de pré-tratamento. **C.** O uso crônico de medicação antidepressiva resulta em dessensibilização dos auto-receptores pré-sinápticos. Em conseqüência, ocorre redução na inibição da síntese de neurotransmissor e da exocitose. O efeito final consiste em aumento de atividade dos receptores pós-sinápticos, levando a uma resposta terapêutica. NE, norepinefrina. 5HT, serotonina. ATC, antidepressivo tricíclico. ISRS, inibidor seletivo da recaptação de serotonina.

INIBIDORES DA DEGRADAÇÃO DA SEROTONINA

A principal via de degradação da serotonina é mediada pela MAO, e, por conseguinte, os IMAO possuem efeitos significativos sobre a neurotransmissão serotoninérgica. Os IMAO são classificados com base na sua especificidade para as isoenzimas MAO-A e MAO-B e de acordo com a reversibilidade ou irreversibilidade de sua ligação. Os IMAO mais antigos não são seletivos, e a maioria deles, como a **iproniazida**, a **fenelzina** e a **isocarboxazida**, consiste em inibidores irreversíveis. Os IMAO mais recentes, como a **moclobemida**, a **befloxatona** e a **brofaromina**, são seletivos para a MAO-A e ligam-se de modo reversível, razão pela qual são denominados **inibidores reversíveis da monoamina oxidase A** (IRMA). A **selegilina**, um inibidor da MAO-B (ver Cap. 12), também inibe a MAO-A em doses mais altas.

Os IMAO bloqueiam a desaminação das monoaminas através de sua ligação à flavina funcional da MAO (Fig. 13.5), inibindo-a. Ao inibir a degradação das monoaminas, os IMAO aumentam a 5HT e a NE disponíveis no citoplasma dos neurônios pré-sinápticos. O aumento dos níveis citoplasmáticos dessas monoaminas leva não apenas a um aumento na captação e no armazenamento da 5HT e da NE nas vesículas sinápticas, como também a algum extravasamento constitutivo das monoaminas na fenda sináptica.

Conforme assinalado no Cap. 9, o efeito adverso mais tóxico do uso dos IMAO consiste na **toxicidade** sistêmica da **tiramina**. Como a MAO gastrintestinal e hepática metaboliza a tiramina, o consumo de alimentos que contêm tiramina, como carnes processadas, queijos envelhecidos e vinho tinto, pode levar a níveis circulantes excessivos de tiramina. A tiramina é um simpaticomimético indireto, que tem a capacidade de estimular a liberação de grandes quantidades de catecolaminas armazenadas através de reversão dos transportadores da recaptação. Essa liberação descontrolada de catecolaminas pode induzir uma *crise hipertensiva*, caracterizada por cefaléia, taquicardia, náusea, arritmias cardíacas e acidente vascular cerebral. Os IMAO mais antigos não são mais considerados como terapia de primeira linha para a depressão, devido ao potencial de toxicidade sistêmica da tiramina; podem ser prescritos apenas para pacientes capazes de comprometer-se a seguir uma dieta desprovida de tiramina. Os IMAO mais recentes (isto é, os IRMA, que se ligam de modo reversível à MAO) são deslocados por concentrações elevadas de tiramina, resultando em metabolismo significativamente maior da tiramina e, conseqüentemente, menor toxicidade da tiramina. Recentemente, a selegilina (considerada um inibidor da MAO-B, mas também com capacidade de inibir a MAO-A cerebral) foi aprovada na forma de disco transdérmico, transpondo, assim, o sistema GI. A selegilina transdérmica pode exercer uma inibição máxima sobre a MAO-A cerebral em doses que reduzem a MAO-A gastrintestinal em apenas 30 a 40%, diminuindo, assim, o risco de crise hipertensiva induzida por tiramina e permitindo ao paciente ter maior liberdade na sua dieta. Os IMAO, assim como outros fármacos antidepres-

Fig. 13.5 Locais e mecanismos de ação dos fármacos antidepressivos. Os locais de ação dos agentes antidepressivos e da reserpina (que pode induzir depressão) estão indicados nos neurônios noradrenérgicos **(A)** e nos neurônios serotoninérgicos **(B)**. Os inibidores da monoamina oxidase (IMAO) inibem a enzima mitocondrial, a monoamina oxidase (MAO); o aumento resultante das monoaminas citosólicas leva a uma captação vesicular aumentada de neurotransmissor e a um aumento de sua liberação durante a exocitose. Os antidepressivos tricíclicos (ATC) e os antidepressivos heterocíclicos inibem tanto o transportador de norepinefrina (NET) quanto o transportador de serotonina (SERT), resultando em níveis elevados de NE e de 5HT na fenda sináptica. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) inibem especificamente a recaptação da 5HT mediada pelo SERT. Os ATC, os antidepressivos heterocíclicos e os ISRS aumentam a duração de ação dos neurotransmissores na fenda sináptica, resultando em aumento da sinalização distal. A reserpina, que tem a capacidade de induzir depressão em seres humanos e modelos animais, bloqueia a captação mediada pelo VMAT de monoaminas nas vesículas sinápticas, destruindo, em última análise, as vesículas.

sivos, podem precipitar episódios maníacos ou hipomaníacos em alguns pacientes bipolares.

Todos os agentes antidepressivos, incluindo os IMAO, são hidrofóbicos e atravessam a barreira hematoencefálica. São bem absorvidos por via oral e metabolizados a metabólitos ativos pelo fígado. Subseqüentemente, esses metabólitos são inativados por acetilação no fígado. A excreção ocorre primariamente através de depuração renal. Os IMAO mais antigos, de ligação irreversível, são depurados da circulação na forma de complexos com a MAO e são inativados efetivamente apenas quando uma nova enzima é sintetizada. Devido aos efeitos extensos do IMAO sobre as enzimas do citocromo P450 do fígado, esses fármacos podem causar numerosas interações medicamentosas. Todos os membros da equipe médica de um paciente devem prescrever outros fármacos com cautela quando o paciente estiver em uso de IMAO.

INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO

O tônus serotoninérgico é mantido no estado de equilíbrio dinâmico através do equilíbrio entre a liberação e a recaptação do transmissor. Assim, os inibidores do transportador da recaptação de serotonina (SERT) aumentam tipicamente a quantidade de 5HT no espaço extracelular. Esses fármacos aliviam os sintomas de uma variedade de transtornos psiquiátricos comuns, incluindo depressão, ansiedade e transtorno obsessivo compulsivo. São utilizadas três classes de inibidores da recaptação: os **antidepressivos tricíclicos** (ATC) não-seletivos, os **inibidores seletivos da recaptação de serotonina** (ISRS) e os **inibidores da recaptação de serotonina–norepinefrina** (IRSN) mais recentes. Cada classe é discutida adiante, seguida de uma discussão dos antidepressivos atípicos que não se enquadram claramente em nenhuma dessas três categorias.

Antidepressivos Tricíclicos (ATC)

Os ATC devem o seu nome à sua estrutura química comum, que consiste em três anéis que incluem dois anéis aromáticos fixados a um anel de ciclo-heptano. O protótipo dos ATC é a **imipramina**, e outros membros dessa classe incluem a **amitriptilina**, a **desipramina**, a **nortriptilina** e a **clomipramina** (que é um agente de primeira linha para o transtorno obsessivo-compulsivo). Os ATC com aminas secundárias afetam principalmente o sistema da NE, enquanto aqueles com aminas terciárias atuam primariamente no sistema da 5HT. Foram também desenvolvidos antidepressivos tetracíclicos, que incluem a **maprotilina**, porém esses fármacos não são amplamente utilizados.

Os ATC inibem a recaptação da 5HT e NE da fenda sináptica através do bloqueio dos transportadores de recaptação da 5HT e da NE, respectivamente. Esses agentes afetam a recaptação da DA (Fig. 13.5). O mecanismo molecular da inibição dos transportadores ainda não foi elucidado. Como o maior tempo de permanência do neurotransmissor na fenda sináptica leva a uma ativação aumentada dos receptores, os inibidores da recaptação produzem uma intensificação das respostas pós-sinápticas. Apesar das afinidades amplamente variáveis pelos transportadores da recaptação de 5HT e de NE, os ATC são acentuadamente semelhantes na sua eficácia clínica. Os ATC também são úteis no tratamento das síndromes de dor e, com freqüência, são utilizados para essa indicação em doses mais baixas do que aquelas necessárias para produzir efeitos antidepressivos. Mostram-se particularmente úteis no tratamento da enxaqueca, de outros distúrbios de dor somática e na síndrome da fadiga crônica.

O perfil de efeitos adversos dos ATC resulta de sua capacidade de ligação a diversos canais de receptores, além de seus alvos terapêuticos. Os efeitos adversos mais perigosos dos ATC envolvem o sistema cardiovascular. Os ATC parecem afetar os canais de sódio de modo semelhante à quinidina. *Os efeitos colaterais dos ATC semelhantes aos da quinidina incluem atra-*

so potencialmente letal da condução, como bloqueio atrioventricular de primeiro grau e bloqueio de ramo. Por conseguinte, os ATC devem ser sempre prescritos com cautela a pacientes com risco de tentativa de suicídio, e deve-se efetuar um ECG para excluir qualquer possibilidade de doença do sistema de condução antes de administrar ATC.

Os ATC também podem atuar como antagonistas nos receptores muscarínicos (colinérgicos), histamínicos, adrenérgicos e dopamínicos. Os *efeitos anticolinérgicos* são mais proeminentes e consistem em sintomas típicos de bloqueio dos receptores muscarínicos de acetilcolina: náusea, vômitos, anorexia, boca seca, visão turva, confusão, constipação, taquicardia e retenção urinária. Os *efeitos anti-histaminérgicos* incluem sedação, ganho de peso e confusão (no idoso). Os *efeitos antiadrenérgicos* consistem em hipotensão ortostática, taquicardia reflexa, sonolência e tonteira. A hipotensão ortostática constitui um risco particularmente significativo em pacientes idosos, e nesses indivíduos é necessário proceder a uma cuidadosa monitorização. Por fim, os ATC também podem precipitar mania em pacientes com transtorno afetivo bipolar.

Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)

Em 1987, o tratamento da depressão foi revolucionado com a introdução dos **inibidores seletivos da recaptação de serotonina** (ISRS). O primeiro ISRS introduzido foi a **fluoxetina**, que continua sendo um dos ISRS mais largamente prescritos. Outros ISRS incluem o **citalopram**, a **fluvoxamina**, a **paroxetina**, a **sertralina** e o **escitalopram**. Embora a eficiência dos ISRS seja semelhante à dos ATC no tratamento da depressão, tornaram-se os agentes de primeira linha para o tratamento da depressão, bem como para a ansiedade e o transtorno obsessivo-compulsivo, devido à sua maior seletividade e perfil reduzido de efeitos adversos. Os ISRS também são utilizados no tratamento das síndromes do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de estresse pós-traumático.

Os ISRS assemelham-se aos ATC quanto a seu mecanismo de ação, com a exceção de que os ISRS são significativamente mais seletivos para os transportadores da 5HT (Fig. 13.5B). A inibição da recaptação de serotonina aumenta os níveis sinápticos de serotonina, produzindo aumento de ativação do receptor de 5HT e intensificação das respostas pós-sinápticas. Em baixas doses, acredita-se que os ISRS ligam-se primariamente aos transportadores de 5HT, ao passo que, em doses mais altas, perdem essa seletividade e ligam-se também aos transportadores de NE. Apesar de suas estruturas químicas amplamente variáveis, os ISRS possuem eficácia clínica semelhante à dos ATC e entre si. Por conseguinte, a escolha de um fármaco freqüentemente depende de certas questões, como custo e tolerabilidade dos efeitos adversos. Além disso, devido à variabilidade das respostas singulares dos pacientes a cada antidepressivo, pode ser necessário que um paciente utilize mais de um ISRS para encontrar o fármaco mais efetivo.

Como os ISRS são mais seletivos do que os ATC em doses clinicamente efetivas, apresentam um número bem menor de efeitos adversos. Os ISRS carecem de cardiotoxicidade significativa e não apresentam ligação tão ávida aos receptores muscarínicos (colinérgicos), histamínicos, adrenérgicos e dopamínicos. Em conseqüência, os ISRS são, em geral, mais bem tolerados do que os ATC. A seletividade aumentada dos ISRS também significa que esses agentes possuem maior índice terapêutico do que os ATC. Isso representa um importante aspecto no paciente deprimido, que pode tentar cometer suicídio através de *overdose* intencional de sua medicação.

Todavia, os ISRS não são totalmente desprovidos de efeitos adversos. Todos os ISRS podem provocar certo grau de disfunção sexual. Outro efeito adverso comum consiste em distúrbio gastrintestinal; a sertralina está mais freqüentemente associada com diarréia, enquanto a paroxetina está associada com constipação. Um efeito adverso mais grave observado com o uso dos ISRS é a **síndrome da serotonina**, caracterizada por elevação rara, porém perigosa, da 5HT, que pode ocorrer com a administração simultânea de um ISRS e de um inibidor da monoamina oxidase (IMAO; ver adiante). *As manifestações clínicas da síndrome da serotonina consistem em hipertermia, rigidez muscular, mioclonus e flutuações rápidas do estado mental e dos sinais vitais*. Os ISRS também podem causar vasoespasmo em uma pequena percentagem de pacientes. Por fim, a exemplo dos ATC e dos IMAO, os ISRS podem causar uma "mudança" de depressão para mania ou hipomania em pacientes com transtorno bipolar. A fluoxetina prescrita para a Sra. R no tratamento do TDM foi provavelmente responsável pelo episódio maníaco subseqüente. O mecanismo da mudança da depressão para a mania ou hipomania, induzida pelos ISRS, permanece desconhecido.

Inibidores da Recaptação de Serotonina–Norepinefrina (IRSN)

Embora os ISRS sejam agentes de primeira linha úteis para o tratamento da depressão, existe uma população significativa de pacientes que só responde parcialmente a esses fármacos, particularmente quando existem afecções médicas ou transtornos psiquiátricos co-mórbidos. Sabe-se que os ATC são particularmente úteis nos casos em que a dor somática constitui um problema significativo, embora o amplo perfil de receptores de ATC tornem a sua prescrição particularmente difícil em pacientes com complicações clínicas ou frágeis. Uma classe mais recente de fármacos, os inibidores da recaptação de serotonina–norepinefrina, que atualmente inclui a **venlafaxina** e a **duloxetina**, está se mostrando particularmente útil. A venlafaxina bloqueia o transportador de recaptação de 5HT e o transportador de recaptação de NE através de um mecanismo que depende de sua concentração; em baixas concentrações, o fármaco comporta-se como um ISRS, ao passo que, em concentrações elevadas, aumenta também os níveis de NE. A duloxetina também inibe especificamente a recaptação de NE e de 5HT, e o seu uso foi aprovado para o tratamento da dor neuropática e de outras síndromes de dor, além do tratamento da depressão.

ANTIDEPRESSIVOS ATÍPICOS

Os outros fármacos que interagem com múltiplos alvos são algumas vezes designados como "antidepressivos atípicos" e incluem a bupropiona, a mirtazapina, a nefazodona e a trazodona. São considerados juntos aqui apenas pelo fato de não se enquadrarem convenientemente em outras categorias. Esses agentes, que são mais novos do que os ATC, atuam através de vários mecanismos diferentes, embora alguns deles tenham mecanismos de ação desconhecidos ou que ainda não foram totalmente caracterizados.

A **bupropiona** parece atuar de modo mecânico, como as anfetaminas, e mostra-se particularmente útil no tratamento da depressão atípica, visto que aumenta os níveis de serotonina e de dopamina no cérebro. A bupropiona é o antidepressivo com menores efeitos adversos sexuais. Acredita-se também que esse

fármaco induz menor mudança para a mania, em comparação com outros antidepressivos. A principal contra-indicação para o uso da bupropiona consiste na presença de distúrbio convulsivo concomitante, visto que o fármaco diminui o limiar convulsivo.

A **mirtazapina** bloqueia os receptores $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$ e o auto-receptor α_2-adrenérgico e, presumivelmente, diminui a neurotransmissão nas sinapses $5HT_2$, enquanto aumenta a neurotransmissão da NE. A mirtazapina é um potente sonífero, bem como estimulante do apetite, tornando-a um antidepressivo particularmente útil para a população idosa (que freqüentemente apresenta insônia e perda de peso).

A **nefazodona** e a **trazodona** também bloqueiam os receptores $5HT_2$ pós-sinápticos e são discutidos adiante.

De modo global, os antidepressivos atípicos apresentam relativamente poucos efeitos adversos e exibem eficácia clínica semelhante, a despeito de seus mecanismos de ação e alvos moleculares amplamente heterogêneos.

AGONISTAS DOS RECEPTORES DE SEROTONINA

Os alcalóides do esporão do centeio são agonistas do receptor de serotonina (5HTR) de ocorrência natural. Várias dúzias de alcalóides do esporão do centeio estruturalmente semelhantes são elaboradas pelo fungo do centeio, *Claviceps purpurea*. Muitos alcalóides do esporão do centeio de ocorrência natural produzem vasoconstrição intensa em decorrência de sua ação como agonistas dos 5HTR no músculo liso vascular. Essa ação era responsável pelo ergotismo — descrito na Idade Média como "Fogo de Santo Antônio" —, em que os indivíduos que consumiam cereais infectados pelo fungo apresentavam vasoconstrição periférica grave, resultando em necrose e gangrena. Nos tempos mais modernos, diversos alcalóides do esporão do centeio passaram a ser utilizados clinicamente. A dietilamida do ácido lisérgico (LSD), um alcalóide do esporão do centeio semi-sintético, tem sido de interesse para psiquiatras (e outros profissionais), devido às alucinações e disfunção sensorial que provoca em doses pequenas, de apenas 50 μg, em seres humanos.

Os agonistas seletivos para subtipos do 5HTR tornaram-se um alvo terapêutico de interesse crescente nessa última década. Esses agentes são utilizados primariamente no tratamento da ansiedade e da enxaqueca. A **buspirona** é um ansiolítico não-benzodiazepínico que não se liga aos receptores de GABA mas que atua como agonista seletivo do $5HT_{1A}$R. Não é sedativo e apresenta propriedades ansiolíticas moderadas. Embora freqüentemente não seja tão efetivo clinicamente quanto um benzodiazepínico, trata-se de um fármaco interessante, visto que não produz adicção e carece de potencial de abuso.

Acredita-se que a **enxaqueca** seja precipitada por vasodilatação cerebral, com ativação subseqüente das fibras pequenas para a dor. Foi constatado que uma classe de agonistas seletivos da serotonina (agonistas $5HT_1$) é particularmente efetiva no tratamento da enxaqueca, presumivelmente devido a seus potentes efeitos vasoconstritores. A **sumatriptana** é o protótipo do agonista do $5HT_{1D}$R desse grupo, coletivamente conhecido como **triptanas** e que também inclui a **rizatriptana**, a **almotriptana**, a **frovatriptana**, a **eletriptana** e a **zolmitriptana**. As triptanas, bem como o alcalóide do esporão do centeio menos seletivo, a **ergotamina**, atuam sobre o $5HT_1$R na vasculatura, alterando o fluxo sangüíneo intracraniano. Esses agentes são de grande utilidade para as crises agudas de enxaqueca quando tomados no início do episódio, mais do que como profilaxia. Devem ser administrados no início de uma enxaqueca (idealmente por ocasião da aura) para bloquear efetivamente a ativação dos receptores de dor. Acredita-se que as triptanas ativam tanto o $5HT_{1D}$R quanto o $5HT_{1B}$R. No SNC, ambos os subtipos de receptores são encontrados nas terminações pré-sinápticas de uma variedade de neurônios na vasculatura.

Existe um número relativamente pequeno de agonistas do $5HT_2$R utilizados clinicamente. A **trazodona** é um pró-fármaco que é convertido em metaclorofenilpiperazina (mCPP), um agonista $5HT_{2A/2C}$R seletivo utilizado no tratamento da depressão e da insônia. A trazodona é utilizada principalmente como sonífero, visto que as doses mais altas necessárias para produzir efeitos antidepressivos são habitualmente muito sedantes. O derivado do esporão do centeio, a metisergida, é um agonista parcial do $5HT_2$R, mas também possui efeitos adrenérgicos e muscarínicos; não é mais disponível nos Estados Unidos.

A serotonina e os receptores de serotonina são abundantes no trato gastrintestinal. A serotonina é um mediador crítico da motilidade gastrintestinal, mediada, em grande parte, pelo $5HT_4$R. A **cisaprida**, um agonista do $5HT_4$R e que também aumenta a liberação de acetilcolina do plexo mioentérico, induz motilidade gástrica. Todavia, a cisaprida foi retirada do mercado nos Estados Unidos, devido a preocupações quanto à sua segurança, em virtude da ocorrência de prolongamento QT e arritmias cardíacas.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE SEROTONINA

Os antagonistas dos receptores da serotonina são fármacos cada vez mais importantes em terapia. A exemplo de muitos ligantes de receptores, esses antagonistas exibem graus variáveis de seletividade para subtipos de receptores e, com freqüência, apresentam reação cruzada com receptores adrenérgicos, histamínicos e muscarínicos. Essa propriedade é vantajosa em alguns casos (por exemplo, antipsicóticos atípicos), mas também pode limitar sua utilidade clínica, devido a efeitos adversos intoleráveis.

A **cetanserina** é um antagonista do $5HT_{2A/2C}$R, com considerável atividade α-adrenérgica. Reduz a pressão arterial em grau semelhante ao dos bloqueadores β e tem sido utilizada topicamente para reduzir a pressão intra-ocular no glaucoma.

A **ondansetrona** é um antagonista do $5HT_3$R. Esse fármaco possui interesse particular, visto que, entre todos os receptores monoamínicos atualmente identificados, apenas o $5HT_3$R é receptor ionotrópico que pertence à superfamília de receptores pentaméricos nicotínicos de acetilcolina. Os $5HT_3$R são expressos no sistema nervoso entérico, nas terminações nervosas do vago e no SNC, particularmente na zona de gatilho quimorreceptora. A ondansetrona é um poderoso antiemético, que é especificamente utilizada como adjuvante na quimioterapia do câncer ou em casos de náusea refratária. Em virtude de seu mecanismo de ação, exerce pouco efeito sobre a náusea provocada pela vertigem.

Acredita-se que a **síndrome do intestino irritável** (SII) seja primariamente um distúrbio de motilidade gastrintestinal, particularmente no cólon. Os pacientes podem sofrer episódios de diarréia, constipação ou ambas, com cólica gastrintestinal significativa. Os antagonistas do $5HT_4$R, o **tegaserode** e a **prucaloprida**, aumentam a motilidade gastrintestinal e mostram-se efetivos no tratamento da constipação associada à SII. A **alosetrona** é um antagonista do $5HT_3$R, que diminui o tônus serotoninérgico nas células intestinais, com conseqüente redução da motilidade. Mostra-se particularmente útil para o controle da diarréia associada à SII.

ESTABILIZADORES DO HUMOR

Em 1949, um pesquisador australiano observou que o lítio exercia um efeito calmante sobre animais e aventou a hipótese de que o lítio pudesse ter um efeito semelhante em pacientes maníacos. Estudos subseqüentes apoiaram essa hipótese. Essa descoberta estimulou a realização de pesquisas intensas sobre os efeitos bioquímicos do lítio e os mecanismos pelos quais esse fármaco exerce efeitos antimaníacos. Embora a pesquisa sobre o lítio tenha fornecido alguns dados, os mecanismos responsáveis pelos seus efeitos psiquiátricos ainda não estão bem elucidados. Aproximadamente na mesma época, foi constatado que as medicações antidepressivas podem precipitar episódios maníacos em alguns pacientes com TDM. O mecanismo pelo qual os agentes antidepressivos induzem a mudança do TDM para o transtorno bipolar também está pouco elucidado.

Na década de 1970, alguns pesquisadores sugeriram a possibilidade de que a mania poderia estar relacionada com a epilepsia, visto que ambos os distúrbios exibem padrões episódicos que envolvem uma hiperatividade cerebral. Pesquisas subseqüentes não corroboraram essa relação, porém foi constatado que os anticonvulsivantes, como a **carbamazepina** e o **ácido valpróico**, apresentam alguma eficácia no tratamento do TABP. A carbamazepina, o ácido valpróico e a **lamotrigina** (ver Cap. 14) são utilizados no tratamento da mania e depressão bipolar, bem como na prevenção de episódios futuros de transtorno do humor. Tradicionalmente, o termo **estabilizador do humor** tem sido utilizado para referir-se tanto ao lítio quanto ao ácido valpróico. O lítio e a lamotrigina são mais úteis para a depressão bipolar. O ácido valpróico é considerado de maior utilidade para a irritabilidade e a impulsividade.

Devido à semelhança dos sintomas psicóticos apresentados durante a mania com aqueles observados na esquizofrenia (alucinações auditivas, alucinações de comando, paranóia persecutória e hiper-religiosidade), os antipsicóticos também têm sido utilizados com sucesso no tratamento da mania. A olanzapina, a risperidona e o aripiprazol (discutidos no Cap. 12) possuem indicações específicas para o transtorno afetivo bipolar, embora não sejam geralmente considerados como estabilizadores do humor.

Lítio

O **lítio**, que é comumente administrado na forma de carbonato de lítio, é um pequeno cátion monovalente, cujas propriedades eletroquímicas assemelham-se às do sódio e do potássio. Em concentrações terapêuticas, o lítio penetra nas células através dos canais de Na^+. Como o lítio pode imitar outros cátions monovalentes pequenos, possui o potencial de afetar quaisquer proteínas e transportadores que necessitam de co-fatores de cátions específicos.

O lítio exerce numerosos efeitos em nível intracelular. Seu efeito sobre a regeneração do inositol para a sinalização de segundos mensageiros foi particularmente bem estudado, embora esse efeito não seja necessariamente essencial para suas ações terapêuticas. Na via lipídica do inositol, os receptores acoplados à proteína G (como os receptores $5HT_2$) ativam a fosfolipase C (PLC), que cliva o fosfatidilinositol 4,5-difosfato (PIP_2) nas moléculas de sinalização, o diacilglicerol (DAG) e o inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3). A sinalização do IP_3 é interrompida pela sua conversão em inositol 4,5-difosfato (IP_2), diretamente ou através de um intermediário IP_4. O lítio inibe tanto a inositol fosfatase, que desfosforila o IP_2 a fosfato de inositol (IP_1), quanto a inositol fosfatase, que desfosforila o IP_1 a inositol livre. Como o inositol livre é essencial para a regeneração de PIP_2, o lítio bloqueia efetivamente a cascata de sinalização do fosfatidilinositol no cérebro. Apesar de o inositol circular livremente no sangue, ele não consegue atravessar a barreira hematoencefálica. Os dois mecanismos de síntese de inositol nos neurônios do SNC — regeneração a partir do IP_3 e síntese *de novo* a partir da glicose-6-fosfato — são ambos inibidos pelo lítio. Ao bloquear a regeneração do PIP_2, o lítio inibe a neurotransmissão adrenérgica central, muscarínica e serotoninérgica.

A princípio, acreditou-se que a ruptura da cascata de sinalização do fosfatidilinositol fosse o principal mecanismo da ação estabilizadora do humor do lítio. Entretanto, estudos recentes sugerem que outras ações do lítio também podem ser relevantes. Essas ações incluem: aumento da neurotransmissão da 5HT através de aumento na síntese e liberação do neurotransmissor; diminuição da neurotransmissão da NE e DA através da inibição da síntese, armazenamento, liberação e recaptação dos neurotransmissores; inibição da adenilil ciclase através do desacoplamento das proteínas G dos receptores de neurotransmissores; e alteração dos gradientes eletroquímicos através das membranas celulares com substituição dos canais de Na^+ e/ou bloqueio dos canais de K^+. Os possíveis efeitos neurotróficos do lítio também estão sendo investigados.

O lítio apresenta uma janela terapêutica estreita e ampla gama de efeitos adversos, levando os pacientes, como a Sra. R, a preocupar-se quanto a suas possíveis reações adversas. A **intoxicação aguda pelo lítio**, uma síndrome clínica caracterizada por náusea, vômitos, diarréia, insuficiência renal, disfunção neuromuscular, ataxia, tremor, confusão, delírio e convulsões, é uma emergência médica cujo tratamento pode exigir diálise. A hiponatremia ou a administração de agentes antiinflamatórios não-esteróides (AINE) pode levar a uma reabsorção aumentada de lítio no túbulo proximal e elevação das concentrações plasmáticas de lítio para níveis tóxicos.

A inibição da entrada de K^+ nos miócitos pelo lítio resulta em anormalidades na repolarização, com conseqüente anormalidade das ondas T observadas no ECG. Além disso, o potencial elétrico transmembrana é desviado, visto que a inibição da entrada de K^+ nas células leva ao desenvolvimento de hipercalemia extracelular e hipocalemia intracelular. Esse desvio no potencial elétrico transmembrana expõe o paciente a maior risco de parada cardíaca súbita em decorrência de pequenas alterações no equilíbrio do potássio.

Tanto o hormônio antidiurético quanto o hormônio tireoestimulante ativam a adenilil ciclase, que é inibida pelo lítio. Através desse mecanismo, o tratamento com lítio também pode levar ao desenvolvimento de **diabetes insípido nefrogênico** e hipotireoidismo e/ou bócio.

Devido à ampla gama de efeitos adversos que podem acompanhar o tratamento com lítio, e devido à euforia que pode estar associada a episódios maníacos ou hipomaníacos, muitos pacientes hesitam em iniciar o tratamento. Todavia, o lítio e um número limitado de outros agentes estabilizadores do humor (ver Resumo Farmacológico) ajudam a impedir os episódios depressivos, bem como a mania. Além disso, o lítio é a única medicação que demonstrou, nos estudos clínicos realizados, reduzir o risco de suicídio em pacientes com transtorno bipolar.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Este capítulo tratou da neurotransmissão monoamínica central, primariamente da via da serotonina, mas também das vias da norepinefrina e, em menor grau, da dopamina. A serotonina é um mediador crítico do humor e da ansiedade, que também

está envolvido na fisiopatologia da enxaqueca e da SII. Este capítulo enfocou a classe de fármacos antidepressivos. A teoria monoamínica da depressão forma a base para a fisiopatologia e o tratamento do TDM, embora essa teoria possua inconsistências, exigindo um estudo mais aprofundado. A terapia com fármacos que aumentam as concentrações sinápticas de 5HT e NE mostra-se efetiva em muitos casos de TDM e constitui a base do tratamento desse distúrbio. A demora entre a instituição do tratamento e o aparecimento de uma melhora clínica pode ocorrer devido a mudanças lentas na sensibilidade dos autoreceptores pré-sinápticos.

Os ATC, os ISRS, os IMAO e outros antidepressivos possuem eficácia clínica semelhante quando testados em grupos de pacientes, embora cada paciente em particular possa responder a um fármaco e não a outro. Os ATC inibem não-seletivamente os transportadores da recaptação de 5HT e NE (além de outros receptores). Os ISRS bloqueiam de modo seletivo os transportadores de 5HT; os ISRN bloqueiam seletivamente os transportadores da recaptação de 5HT e NE; e os IMAO inibem a degradação da 5HT e da NE. A escolha do antidepressivo para cada paciente depende de duas metas: encontrar um agente efetivo para o paciente e minimizar os efeitos adversos. O tipo de sintomas depressivos observados no paciente pode sugerir uma modalidade de tratamento em relação a outra. Devido ao índice terapêutico favorável dos ISRS, tornaram-se os antidepressivos mais comumente prescritos e representam a escolha de primeira linha para o TDM, a ansiedade, o transtorno obsessivo-compulsivo e o transtorno de estresse pós-traumático.

O TABP está bem menos elucidado do que o TDM em termos de fisiopatologia e mecanismos subjacentes ao tratamento efetivo. Os agentes empregados no tratamento do TABP incluem o lítio, os anticonvulsivantes e os antipsicóticos. O lítio e o ácido valpróico são considerados estabilizadores do humor, visto que limitam os extremos da mania e da depressão, todavia, seus mecanismos de ação ainda não estão bem elucidados.

Os recentes avanços no desenvolvimento de fármacos para o tratamento do TDM enfocaram uma compreensão mais profunda do mecanismo de ação dos fármacos atuais e fisiologia de seus alvos moleculares. Os antidepressivos atualmente aprovados são administrados como misturas racêmicas, e o isolamento de estereoisômeros ativos, como o S-citalopram, pode produzir fármacos mais bem tolerados. As abordagens farmacogenômicas revelaram polimorfismos no transportador da recaptação de 5HT, passíveis de afetar a probabilidade de resposta do indivíduo ao tratamento com ISRS. Por conseguinte, a farmacogenômica poderá levar a um melhor ajuste dos fármacos aos pacientes, através da identificação dos indivíduos que particularmente apresentam tendência ou não a responder a um fármaco específico ou a tolerá-lo. Outros alvos farmacológicos além dos sistemas monoamínicos também são promissores, incluindo antagonistas neuropeptídicos da substância P e hormônio de liberação da corticotropina.

■ *Leituras Sugeridas*

Arane GW, Hyman SE, Rosenbaum JF. Handbook of Psychiatric Drug Therapy. 4th Ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins, 2000. (*Livro de Psiquiatria que enfatiza a compreensão molecular dos transtornos psiquiátricos, inclusive transtorno depressivo maior e transtorno bipolar, e os fármacos prescritos para tratar esses transtornos.*)

Price LH, Heninger GR. Lithium in the treatment of mood disorders. *N Engl J Med* 1994;331:591–594. (*Revisão do lítio e de seus possíveis mecanismos de ação no transtorno bipolar.*)

Richelson E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clin Proc* 2001;76:511–527. (*Resumo amplo e meticuloso dos mecanismos moleculares e dos alvos celulares dos medicamentos antidepressivos.*)

Santarelli L, Saxe M, Gross C, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003;301:805–809. (*Artigo que descreve pesquisa sobre o transtorno depressivo maior.*)

Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, et al. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 2003;362:798–805. (*Artigo que descreve pesquisa sobre o transtorno afetivo bipolar.*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 13 Farmacologia da Neurotransmissão Serotoninérgica e Adrenérgica Central**

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DO ARMAZENAMENTO DA SEROTONINA				
Mecanismo — Interferem na capacidade das vesículas sinápticas de armazenar monoaminas; deslocam a 5HT, a DA e a NE de suas vesículas de armazenamento nas terminações nervosas pré-sinápticas				
Anfetamina **Metilfenidato**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 9			
Modafinila	Depressão atípica Narcolepsia Apnéia do sono obstrutiva	*Arritmias cardíacas, hipertensão* Tonteira, insônia, agitação, rinite	Hipersensibilidade à modafinila	Útil como agente de segunda linha para a depressão atípica e para a depressão do idoso Pode induzir psicose em pacientes suscetíveis, particularmente naqueles com transtorno bipolar
INIBIDORES DA DEGRADAÇÃO DA SEROTONINA				
Mecanismo — Bloqueiam a desaminação das monoaminas através da inibição da flavina funcional da MAO; aumentam a 5HT e a NE disponíveis no citoplasma dos neurônios pré-sinápticos, levando a um aumento da captação e do armazenamento de 5HT e de NE nas vesículas sinápticas e em certa quantidade de extravasamento constitutivo das monoaminas na fenda sináptica				
Iproniazida **Fenelzina** **Isocarboxazida**	Depressão	*Toxicidade sistêmica da tiramina em decorrência do consumo de alimentos que contêm tiramina (a liberação descontrolada de catecolaminas pode induzir uma crise hipertensiva, caracterizada por cefaléia, taquicardia, náusea, arritmias cardíacas e acidente vascular cerebral), febre associada ao aumento do tônus muscular, leucopenia, insuficiência hepática, lúpus induzido por fármacos, agravamento da depressão* Tonteira, sonolência, hipotensão ortostática, ganho de peso, aumento dos níveis de aminotransferase hepática, distúrbio do orgasmo	Uso concomitante de agentes simpaticomiméticos Uso concomitante de bupropiona, buspirona, guanetidina, outros IMAO, agentes serotoninérgicos Uso concomitante de metildopa, L-dopa, L-triptofano, L-tirosina, fenilalanina Uso concomitante de depressores do SNC, narcóticos, dextrometorfano Consumo concomitante de café em excesso ou chocolate Ingestão concomitante de alimentos com alto conteúdo de tiramina (queijo, cerveja, vinho, arenque em conserva, iogurte, fígado, extrato de levedo) Doença hepática Feocromocitoma Insuficiência cardíaca Anestesia geral, anestesia local com vasoconstritores	Devido aos efeitos extensos dos IMAO sobre as enzimas do citocromo P450, esses fármacos podem causar interações medicamentosas extensas; é preciso ter cautela extrema quando se prescrevem medicamentos a pacientes em uso concomitante de IMAO A iproniazida, a fenelzina e a isocarboxazida são IMAO não-seletivos irreversíveis O efeito mais tóxico do uso dos IMAO consiste em toxicidade sistêmica da tiramina; os IMAO não-seletivos e mais antigos não são mais considerados como terapia de primeira linha para a depressão, devido a seu potencial significativo de toxicidade sistêmica da tiramina Os IMAO podem precipitar episódios maníacos ou hipomaníacos em alguns pacientes bipolares
Moclobemida **Befloxatona** **Brofaromina**	Depressão	*Iguais aos da iproniazida, exceto por menor toxicidade da tiramina*	Iguais às da iproniazida	A moclobemida, a befloxatona e a brofaromina são inibidores reversíveis da monoamina oxidase A (IRMA) Esses IRMA são deslocados por concentrações elevadas de tiramina, resultando em metabolismo significativamente maior da tiramina e, portanto, em menor toxicidade da tiramina
Selegilina	Depressão	*Iguais aos da iproniazida, exceto por menor toxicidade da tiramina*	Iguais às da iproniazida, exceto que o paciente tem maior liberdade quanto à dieta	A selegilina é um inibidor da MAO-B, que também inibe a MAO-A em doses mais altas A selegilina transdérmica diminui o risco de crise hipertensiva induzida por tiramina, permitindo ao paciente uma maior liberdade com a dieta

(*Continua*)

Resumo Farmacológico — **Capítulo 13 Farmacologia da Neurotransmissão Serotoninérgica e Adrenérgica Central** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ATC) ***Mecanismo — Inibem a recaptação de 5HT e de NE da fenda sináptica através do bloqueio dos transportadores da recaptação de 5HT e NE, respectivamente, produzindo, assim, uma intensificação das respostas pós-sinápticas***				
Amitriptilina **Clomipramina** **Desipramina** **Doxepina** **Imipramina** **Nortriptilina** **Protriptilina** **Trimipramina**	Depressão Síndromes de dor, como enxaqueca, síndrome da fadiga crônica e outros distúrbios de dor somática Enurese noturna (imipramina) Transtorno obsessivo-compulsivo (clomipramina)	*Bloqueio cardíaco, arritmias cardíacas, hipotensão ortostática, infarto do miocárdio, agranulocitose, icterícia, convulsões, agravamento da depressão com pensamentos suicidas* Distensão, constipação, xerostomia, tonteira, sonolência, visão turva, retenção urinária	Uso concomitante de inibidores da monoamina oxidase Defeitos do sistema de condução cardíaca Uso em pacientes durante a recuperação aguda após infarto do miocárdio	Os ATC parecem afetar os canais de sódio cardíacos de modo semelhante à quinidina, resultando em atrasos potencialmente letais da condução; deve-se efetuar um ECG para excluir a possibilidade de doença do sistema de condução antes de iniciar os ATC O uso concomitante de outros agentes que afetam o sistema de condução cardíaca exige uma cuidadosa monitoração Nos pacientes em uso de ATC, pode-se observar um acentuado aumento da resposta pressora à epinefrina IV A hipotensão ortostática constitui um efeito adverso significativo em pacientes idosos Os ATC podem precipitar a mania em pacientes com transtorno bipolar
INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS) ***Mecanismo — Inibem seletivamente a recaptação da serotonina e, portanto, aumentam os níveis sinápticos de serotonina; produzem também aumento da ativação dos receptores de 5HT e intensificação das respostas pós-sinápticas. Em altas doses, ligam-se também ao transportador de NE***				
Citalopram **Fluoxetina** **Fluvaxamina** **Paroxetina** **Sertralina**	Depressão Ansiedade Transtorno obsessivo-compulsivo Transtorno do estresse pós-traumático Síndromes de dor	*Síndrome da serotonina devido à administração concomitante de IMAO (caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, mioclonus e flutuações rápidas do estado mental e dos sinais vitais); pode precipitar mania em paciente bipolar* Disfunção sexual, distúrbio gastrintestinal (a sertralina está freqüentemente associada a diarréia, enquanto a paroxetina está associada a constipação), vasoespasmo, sudorese, sonolência, ansiedade	Uso concomitante de inibidores da monoamina oxidase (IMAO), pimozida ou tioridazina	Agentes de primeira linha para o tratamento da depressão, da ansiedade e do transtorno obsessivo-compulsivo Os ISRS são significativamente mais seletivos do que os ATC para os transportadores de 5HT, e, por conseguinte, os ISRS apresentam menos efeitos adversos Os ISRS exibem maior índice terapêutico do que os ATC
INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA–NOREPINEFRINA (IRSN) ***Mecanismo — Bloqueiam o transportador de recaptação de 5HT e o transportador de recaptação da NE de modo dependente da concentração***				
Venlafaxina **Duloxetina**	Depressão Ansiedade Transtorno do pânico, com ou sem agorafobia Síndromes de dor (duloxetina)	*Síndrome maligna neuroléptica, hepatite; pode exacerbar a mania ou a depressão em pacientes suscetíveis* Hipertensão, sudorese, perda de peso, distúrbio gastrintestinal, visão turva, nervosismo, disfunção sexual	Uso concomitante de inibidores da monoamina oxidase (IMAO)	A venlafaxina em baixas concentrações atua como um ISRS através de aumento dos níveis de serotonina; todavia, em altas concentrações, aumenta também os níveis de NE A duloxetina inibe a recaptação de NE e 5HT e foi aprovada para tratamento da dor neuropática e outras síndromes de dor, além do tratamento da depressão
OUTROS ANTIDEPRESSIVOS ATÍPICOS ***Mecanismo — A bupropiona é um antidepressivo aminocetona, que inibe fracamente a captação neuronal da 5HT, dopamina e NE. A mitarzapina bloqueia 5HT2A, 5HT2C e o auto-receptor α_2-adrenérgico e presumivelmente diminui a neurotransmissão nas sinapses 5HT2, enquanto aumenta a neurotransmissão da NE. A nefazodona e a trazodona bloqueiam os receptores 5HT2 pós-sinápticos***				
Bupropiona	Depressão Abandono do tabagismo	*Taquiarritmias, hipertensão, especialmente quando combinada com disco de nicotina, convulsões, pode exacerbar a mania em pacientes suscetíveis (efeito menor que outros antidepressivos)* Prurido, sudorese, exantema, dispepsia, constipação, tonteira, visão turva, agitação	Convulsões Bulimia ou anorexia Uso concomitante de inibidor da MAO Uso concomitante de outros produtos da bupropiona Pacientes com interrupção abrupta de álcool ou sedativos (incluindo benzodiazepínicos)	Possui os menores efeitos sexuais entre os fármacos antidepressivos Induz menos mania do que os outros antidepressivos

Mirtazapina	Depressão	*Agranulocitose, convulsões, pode exacerbar a depressão ou a mania em pacientes suscetíveis* Sonolência, aumento do apetite, hiperlipidemia, constipação, tonteira	Inibidor concomitante da MAO	Como a mirtazapina é um potente sonífero, bem como um estimulante do apetite, mostra-se útil na população idosa, em que a insônia ou a perda de peso são achados freqüentes
Nefazodona **Trazodona**	Depressão Insônia (trazodona)	*Priapismo (trazodona), hipotensão ortostática (nefazodona), insuficiência hepática (nefazodona), convulsões, podem agravar a depressão ou a mania* Sudorese, alteração do peso, dispepsia, tonteira, sonolência, visão turva	Co-administração de IMAO, pimozida, triazolam ou carbamazepina (contra-indicação para a nefazodona) Hipersensibilidade à nefazodona ou trazodona	A trazodona é um pró-fármaco que é convertido em metaclorofenilpiperazina (mCPP), um agonista seletivo 5HT2A/2CR utilizado no tratamento da depressão e da insônia A trazodona é utilizada principalmente como sonífero, visto que as doses mais altas necessárias para produzir efeitos antidepressivos são habitualmente hipersedativas
AGONISTAS DOS RECEPTORES DE SEROTONINA ***Mecanismo — A buspirona é um agonista seletivo do 5HT1AR e não se liga aos receptores de GABA; o efeito terapêutico vasoconstritor das triptanas é mediado pelos 5HT1R (tanto o 5HT1DR quanto o 5HT1BR) expressos na vasculatura cerebral***				
Buspirona	Ansiedade	*Isquemia ou infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral* Tonteira, confusão, cefaléia, excitação, visão turva, sentimentos e comportamento hostis, nervosismo	Hipersensibilidade à buspirona	A buspirona não é sedativa e apresenta propriedades ansiolíticas moderadas; embora não seja tão efetiva quanto os benzodiazepínicos, é interessante em virtude de suas propriedades não-adictivas
Sumatriptana **Rizatriptana** **Almotriptana** **Frovatriptana** **Eletriptana** **Zolmitriptana**	Enxaqueca	*Espasmo da artéria coronária, crise hipertensiva, isquemia ou infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, convulsões* Dor torácica, rubor, náusea, tonteira	Alcalóide do esporão do centeio ou agonista 5HT1 da serotonina dentro de 24 horas Terapia concomitante com IMAO Síndromes cardíacas isquêmicas, vasculares cerebrais ou vasculares periféricas Hipertensão não-controlada	As triptanas têm maior utilidade para as crises agudas de enxaqueca quando tomadas no início de um episódio, e não como profilaxia
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE SEROTONINA ***Mecanismo — Os antagonistas dos receptores de serotonina exibem graus variáveis de seletividade para subtipos de receptores e, com freqüência, apresentam reação cruzada com receptores adrenérgicos, histamínicos e muscarínicos***				
Cetanserina	Glaucoma Hipertensão	*Hipotensão ortostática, taquicardia ventricular* Rubor, exantema, retenção hídrica, dispepsia, tonteira, sedação	Hipersensibilidade à cetanserina	Antagonista 5HT2A/2CR Utilizada primariamente na forma tópica para reduzir a pressão intra-ocular no glaucoma
Ondansetrona	Náusea	*Arritmias cardíacas, broncoespasmo* Aumento das enzimas hepáticas, constipação, diarréia, fadiga, cefaléia	Hipersensibilidade à ondansetrona	Antagonista do 5HT3R Antiemético potente, que é freqüentemente utilizado como adjuvante da quimioterapia do câncer ou em casos de náusea refratária
Tegaserode **Prucaloprida**	Síndrome do intestino irritável com predomínio de constipação	*Hipotensão, síncope* Diarréia, tonteira, cefaléia	História de obstrução intestinal, aderências abdominais ou doença sintomática da vesícula biliar Comprometimento hepático moderado a grave Comprometimento renal grave Suspeita de disfunção do esfíncter de Oddi	Antagonistas do 5HT4R Aumento da motilidade GI no tratamento da constipação associada à SII

(*Continua*)

Resumo Farmacológico Capítulo 13 Farmacologia da Neurotransmissão Serotoninérgica e Adrenérgica Central *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE SEROTONINA ***Mecanismo — Os antagonistas dos receptores de serotonina exibem graus variáveis de seletividade para subtipos de receptores e, com freqüência, apresentam reação cruzada com receptores adrenérgicos, histamínicos e muscarínicos***				
Alosetrona	Síndrome do intestino irritável com predomínio de diarréia	*Constipação grave, colite isquêmica aguda* Dor abdominal, náusea, cefaléia	Constipação preexistente Uso concomitante de fluvoxamina Doença de Crohn, colite ulcerativa, diverticulite Comprometimento hepático grave História de estado hipercoagulável História de comprometimento da circulação intestinal, estenose intestinal, colite isquêmica, megacólon tóxico	Antagonista do 5HT3R Diminui o tônus serotoninérgico nas células intestinais, reduzindo, assim, a motilidade intestinal Útil para a diarréia associada a SII
ESTABILIZADORES DO HUMOR				
Carbamezepina **Ácido valpróico** **Lamotrigina**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 14			
LÍTIO ***Mecanismo — O lítio pode imitar outros cátions monovalentes pequenos e afetar as proteínas e os transportadores que necessitam de co-fatores de cátions. O lítio penetra nas células através dos canais de Na^+. Inibe tanto a inositol fosfatase que desfosforila o IP2 a fosfato de inositol (IP1), quanto a inositol fosfatase que desfosforila o IP1 a inositol livre, bloqueando, assim, a cascata de sinalização do fosfatidilinositol no cérebro. Ao bloquear a regeneração do PIP2, o lítio inibe a neurotransmissão adrenérgica central, muscarínica e serotoninérgica. Outros mecanismos de ação do lítio incluem aumento da neurotransmissão da 5HT, diminuição da neurotransmissão da NE e DA, inibição da adenililciclase através do desacoplamento das proteínas G dos receptores de neurotransmissores, e alteração dos gradientes eletroquímicos através das membranas celulares, substituindo os canais de Na^+ e/ou bloqueando os canais de K^+.***				
Lítio	Transtorno afetivo bipolar	*Intoxicação aguda pelo lítio (caracterizada por náusea, vômitos, diarréia, insuficiência renal, disfunção neuromuscular, ataxia, tremor, confusão, delírio e convulsões), bradiarritmias graves, hipotensão, disfunção do nó sinusal, hipercalemia, pseudotumor cerebral, elevação da pressão intracraniana e papiledema, convulsões, poliúria* Diabetes insípido nefrogênico, hipotireoidismo, bócio, anormalidades ECG e EEG, diarréia, náusea, fraqueza muscular, escotomas transitórios dos campos visuais, comprometimento renal, acne	Debilitação grave, desidratação e depleção de sódio Doença cardiovascular significativa Comprometimento renal significativo Lactação	O lítio possui uma janela terapêutica estreita e ampla gama de efeitos adversos A intoxicação aguda pelo lítio é uma emergência médica, cujo tratamento pode exigir diálise Os agentes antiinflamatórios não-esteróides (AINE) ou a hiponatremia podem resultar em reabsorção aumentada de lítio nos túbulos proximais e elevação das concentrações plasmáticas de lítio A inibição da entrada de potássio nos miócitos pelo lítio leva a anormalidades na repolarização dos miócitos, hipercalemia extracelular e hipocalemia intracelular Foi constatado que o lítio diminui o risco de suicídio em pacientes com transtorno bipolar

14

Farmacologia da Neurotransmissão Elétrica Anormal no Sistema Nervoso Central

Edmund A. Griffin, Jr., e Daniel H. Lowenstein

Introdução
Caso
Fisiologia
Fisiopatologia
Fisiopatologia das Convulsões Parciais
Fisiopatologia das Convulsões Generalizadas Secundárias
Fisiopatologia das Convulsões Generalizadas Primárias
Classes e Agentes Farmacológicos
Fármacos que Aumentam a Inibição Mediada pelos Canais de Na^+
Fenitoína
Carbamazepina
Lamotrigina
Fármacos que Inibem os Canais de Cálcio
Etossuximida
Ácido Valpróico
Gabapentina
Fármacos que Aumentam a Inibição Mediada pelo GABA
Benzodiazepínicos (Diazepam, Lorazepam, Midazolam, Clonazepam)
Barbitúricos (Fenobarbital)
Fármacos que Inibem os Receptores de Glutamato
Felbamato
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Com mais de 10 bilhões de neurônios e um número estimado de 10^{14} conexões sinápticas, o cérebro humano ostenta uma complexidade elétrica sem paralelo. Ao contrário do tecido miocárdico, onde os sinais elétricos propagam-se sincronicamente através de um sincício de células, o funcionamento apropriado do cérebro requer o isolamento distinto de sinais elétricos e, portanto, exige um nível bem maior de regulação. O controle dessa complexa função começa em nível dos canais iônicos e é mantido através dos efeitos desses canais iônicos sobre a atividade de redes neuronais altamente organizadas. Qualquer anormalidade na função dos canais iônicos e das redes neurais pode resultar em rápida propagação sincrônica e descontrolada da atividade elétrica, que constitui a base da **convulsão**.

Os distúrbios convulsivos pertencem a um grupo heterogêneo que compreende uma variedade de quadros clínicos e causas muito diferentes. Representam manifestações clínicas da atividade elétrica anormal no cérebro e devem ser diferenciados da **epilepsia**, que se refere à afecção em que um indivíduo tem tendência a sofrer convulsões recorrentes (isto é, um paciente que teve uma única convulsão não apresenta necessariamente epilepsia). Dependendo da localização da atividade convulsiva no sistema nervoso central (SNC), o paciente pode experimentar uma variedade de sintomas. Esses sintomas incluem os sintomas motores proeminentes relativamente comuns e a perda de consciência observados nas convulsões tônico-clônicas, bem como alterações paroxísticas que ocorrem em uma variedade de funções não-motoras — como sensação, olfato, visão — e funções de ordem mais alta — como emoção, memória, linguagem e discernimento.

Este capítulo analisa os mecanismos moleculares pelos quais o cérebro mantém um controle preciso sobre a propagação da atividade elétrica e de que maneira a ocorrência de várias anormalidades pode comprometer esses mecanismos fisiológicos e levar a convulsões. A seguir, são discutidas as diversas classes de agentes antiepilépticos, com ênfase nos mecanismos moleculares para restaurar a função inibitória no cérebro e suprimir a atividade convulsiva.

■ Caso

Jon chega à emergência com o seu irmão Rob às 21:12. Como o seu irmão ainda está muito letárgico para falar, Jon é quem relata a maior parte do ocorrido ao médico assistente. Os dois estavam assistindo televisão quando Jon percebeu que o irmão de 40 anos parecia estar devaneando. Sem nunca perder uma oportunidade para caçoar dele, Jon começou a ralhar com o irmão por estar "no mundo da lua". Mas, em lugar da ruidosa gargalhada à qual estava acostumado, Jon só recebeu do irmão um olhar fixo e confuso, como que receoso.

Jon lembra que a mão direita do irmão começou a dobrar-se repentinamente em uma posição desajeitada e, em seguida, a tremer. As contrações rítmicas foram aumentando, propagando-se gradualmente da mão para o braço e, em seguida, para todo o

lado direito do corpo. Jon percebeu então que o corpo do irmão estava rígido, quase como se estivesse tentando contrair toda a musculatura do corpo. Essa contração sustentada durou cerca de 15 segundos e foi seguida de movimentos clônicos de todos os quatro membros, que duraram outros 30 segundos ou mais. A freqüência dessas contrações rítmicas foi diminuindo depois de vários minutos, e Rob ficou então com o corpo flácido, começou a respirar com dificuldade e continuou incapaz de responder a estímulos. Rob recuperou a consciência a caminho da emergência.

No hospital, a imagem de ressonância magnética (IRM) revela uma pequena neoplasia no lobo temporal esquerdo de Rob. Como a neoplasia é de aparência benigna, Rob, seguindo o conselho de seu médico, decide não se submeter a uma cirurgia. São discutidos os benefícios e os riscos potenciais de vários agentes anticonvulsivantes, incluindo fenitoína, carbamazepina, ácido valpróico e lamotrigina, e fica decidido que Rob irá iniciar um esquema com carbamazepina para evitar a ocorrência posterior de convulsões.

QUESTÕES

- **1.** Qual o significado da seqüência de propagação da convulsão das mãos para o braço e, a seguir, para a perna?
- **2.** A convulsão generalizada que ocorreu após as contrações rítmicas do lado direito incluiu uma fase tônica (rigidez), seguida de uma fase clônica (contrações musculares rítmicas). Qual o processo em nível molecular responsável por esses sintomas?
- **3.** Através de que mecanismos uma neoplasia focal pode resultar em convulsão?
- **4.** Existe algum significado clínico para o olhar fixo, confuso e perplexo?
- **5.** De que maneira os fármacos como a fenitoína, a carbamazepina, o ácido valpróico e a lamotrigina impedem a ocorrência de convulsões? Por que a carbamazepina foi escolhida para Rob?

FISIOLOGIA

O cérebro humano normal, na ausência de qualquer lesão ou anormalidade genética, é capaz de sofrer convulsão. Alterações agudas na disponibilidade de neurotransmissores excitatórios (por exemplo, causadas pela ingestão da toxina **domoato**, que é um análogo estrutural do glutamato) ou alterações no efeito dos neurotransmissores inibitórios (por exemplo, causadas pela injeção de **penicilina**, um antagonista $GABA_A$) podem resultar em atividade convulsiva maciça no cérebro humano sadio sob os demais aspectos. Esses exemplos ilustram que os complexos circuitos no interior do cérebro encontram-se em equilíbrio entre fatores excitatórios e inibitórios, e que a ocorrência de alterações em um desses mecanismos de controle pode causar disfunção significativa.

No SNC, dois elementos importantes normalmente envolvidos no controle preciso da sinalização neuronal também funcionam para impedir a descarga repetitiva e sincrônica característica de uma convulsão. Em nível celular, o “período refratário” induzido pela inativação dos canais de Na^+ e pela hiperpolarização mediada pelos canais de K^+ impede a descarga repetitiva anormal nas células neuronais. Conforme discutido no Cap. 6, os potenciais de ação são propagados por canais iônicos sensíveis à voltagem. Após ser iniciado no cone de implantação, o potencial de ação é propagado por correntes alternadas de influxo de Na^+ despolarizante e efluxo de K^+ hiperpolarizante. Durante um potencial de ação (Fig. 14.1), os canais de Na^+ ocorrem em três estados distintos: (1) o **estado fechado** antes da ativação, (2) o **estado aberto** durante a despolarização e (3) o **estado inativado** pouco depois do pico de despolarização. Como os canais de Na^+ adotam o estado inativado em resposta à despolarização, os potenciais de ação são intrinsecamente autolimitantes — os canais de Na^+ não se recuperam de seu estado inativado até que a membrana seja suficientemente repolarizada. A abertura dos canais de K^+ repolariza a célula, porém o elevado efluxo de K^+ hiperpolariza transitoriamente a membrana além de seu potencial de repouso, aumentando ainda mais o intervalo de tempo antes que possa ser gerado um novo potencial de ação. Por conseguinte, *em condições fisiológicas, as propriedades bioquímicas dos canais de Na^+ e de K^+ estabelecem um limite sobre a freqüência de descarga, ajudando a evitar a descarga repetitiva que caracteriza muitos tipos de convulsões.*

Além do nível celular, as **redes neurais** asseguram a especificidade da sinalização neuronal ao restringir os efeitos de determinado potencial de ação a uma área definida. Até mesmo uma forte sucessão de potenciais de ação, quando restrita a cerca de 1.000 neurônios, não gera atividade convulsiva. Trata-se de um feito bastante notável, se considerarmos a estreita proximidade dos neurônios no SNC e o fato de que um único neurônio no neocórtex pode ter mais de 1.000 conexões pós-sinápticas. Conforme observado na rede neural simplificada ilustrada na Fig. 14.2, o neurônio que dispara ativa imediatamente neurônios vizinhos, além de interneurônios que transmitem sinais

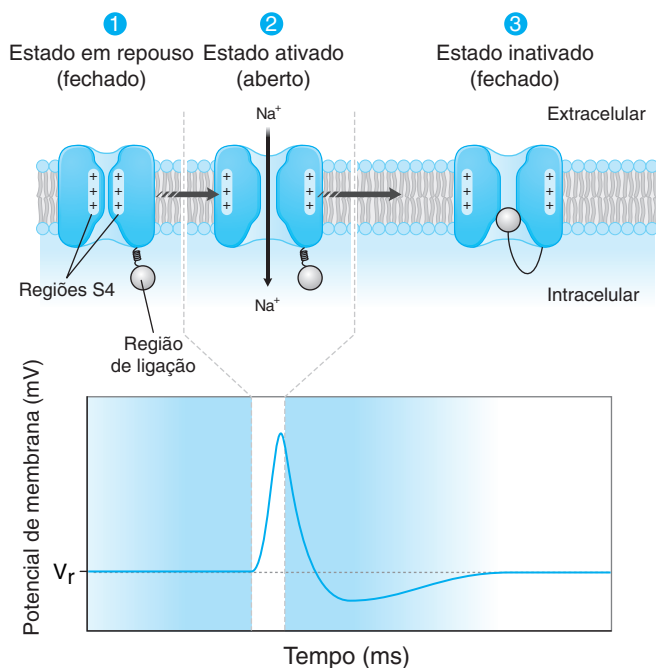



Fig. 14.1 A duração e a freqüência do potencial de ação são limitadas por propriedades intrínsecas ao canal de sódio. O canal de Na^+ sensível a voltagem existe em três conformações diferentes durante um potencial de ação. Após a sua abertura transitória em resposta à despolarização da membrana (*2*), o canal de Na^+ é espontaneamente inativado (*3*). Esse fechamento do canal diminui a força da despolarização mediada pelo Na^+. Os canais de Na^+ só se recuperam da inativação quando o potencial de membrana é restaurado a seu nível de repouso (V_r). A despolarização da membrana também tem o efeito de abrir os canais de K^+ sensíveis à voltagem, que hiperpolarizam a célula. Em condições hiperpolarizantes, o canal de Na^+ adota a sua conformação em repouso (fechada) (*1*). Durante esses períodos refratários de inativação dos canais de Na^+ e hiperpolarização da membrana, o neurônio é essencialmente insensível a sinais despolarizantes (ver também Fig. 10.7).

inibitórios (**GABA**) a neurônios circundantes. Esse contraste de amplificação local e inibição das células circundantes resulta na denominada **inibição circundante**. A inibição circundante é essencial para a função normal do sistema nervoso, visto que esse fenômeno não apenas amplifica os sinais locais, como também proporciona um isolamento e uma proteção contra a sincronicidade em áreas circundantes. Muitos distúrbios convulsivos parecem resultar da ruptura desse complexo equilíbrio.

FISIOPATOLOGIA

Como os mecanismos fisiopatológicos subjacentes aos distúrbios convulsivos estão apenas começando a ser elucidados, as convulsões são ainda classificadas com base nas suas manifestações clínicas, mais do que nas suas causas biológicas. As convulsões que começam focalmente (**convulsões parciais**) são clinicamente distintas daquelas que começam de modo geral e envolvem ambos os hemisférios (**convulsões generalizadas**) (Quadro 14.1). Entretanto, todas as convulsões compartilham a característica comum de descarga sincrônica anormal. Para que isso ocorra, os mecanismos protetores devem estar comprometidos em nível celular e em nível das redes. As causas diretas dessas alterações podem ser primárias (por exemplo, anormalidades genéticas, como defeitos dos canais), secundárias

Fig. 14.2 A inibição circundante impede a sincronização de neurônios adjacentes. Neste circuito neuronal simplificado, o neurônio *A* emite projeções excitatórias (*em azul*) para neurônios proximais, como *B.* Além da ativação de neurônios adjacentes, a célula *A* também ativa interneurônios GABAérgicos (*C*), que enviam projeções inibitórias (*em cinza*) a neurônios circundantes (*D*). Esse tipo de circuito cria um "ambiente inibitório" (*cinza-escuro*), de modo que os potenciais de ação gerados pelo neurônio *A*, mesmo se forem rápidos e robustos, são incapazes de ativar os circuitos circundantes.

(por exemplo, alterações do ambiente neuronal induzidas por toxinas, ou lesões adquiridas, como acidente vascular cerebral ou neoplasias) ou uma combinação das duas (por exemplo, convulsões febris em crianças). Os exemplos seguintes ilustram as ligações mecânicas entre esses fatores desencadeantes e a atividade convulsiva subseqüente.

FISIOPATOLOGIA DAS CONVULSÕES PARCIAIS

A convulsão parcial (Fig. 14.3A) ocorre em três etapas específicas: (1) iniciação em nível celular através de um aumento da atividade elétrica, (2) sincronização dos neurônios circundantes e (3) propagação para regiões adjacentes do cérebro. As convulsões são iniciadas por uma súbita despolarização dentro de um grupo de neurônios. Essa alteração súbita, denominada **desvio despolarizante paroxístico (DDP)**, dura até 200 ms e resulta na geração de uma salva anormalmente rápida de potenciais de ação. As alterações no meio extracelular, atribuíveis, por exemplo, a uma lesão expansiva (como no caso descrito na introdução), podem ter efeitos significativos sobre a atividade em rajadas neuronal. Por exemplo, um aumento do K^+ extracelular atenuaria os efeitos da pós-hiperpolarização mediada pelo K^+ ao diminuir a magnitude do gradiente de K^+ entre o lado externo e o lado interno da célula. De forma semelhante, um aumento nos neurotransmissores excitatórios ou a modulação de receptores excitatórios por outras moléculas exógenas poderia aumentar a atividade em rajadas. O aumento da atividade em rajadas também pode resultar de propriedades intrínsecas da célula, como condutância anormal dos canais ou alteração das características da membrana.

Devido à inibição circundante, as descargas locais são freqüentemente contidas dentro de um denominado **foco** e não induzem patologia sintomática. Essas descargas locais podem ser vistas no **eletroencefalograma (EEG)** como pontas **interictais** agudas. A identificação dessas pontas pode ser útil na localização do foco convulsivo em um paciente que não está sofrendo ativamente uma convulsão. Todavia, existem diversas vias pelas quais o foco epiléptico pode passar por cima da inibição circundante. A descarga repetitiva dos neurônios aumenta o K^+ extracelular. Conforme descrito anteriormente, isso enfraquece a hiperpolarização mediada pelo K^+, permitindo a propagação da atividade convulsiva. Os neurônios de descarga rápida também abrem os canais NMDA sensíveis à despolarização (ver Cap. 11) e acumulam Ca^{2+} em suas terminações sinápticas, aumentando a probabilidade de propagação do sinal e sincronização local. Entretanto, em muitos casos, parece que o comprometimento mais significativo da inibição circundante ocorre em nível da transmissão GABAérgica. *As diminuições na inibição mediada pelo GABA — devido a fatores exógenos, degeneração dos neurônios GABAérgicos ou alterações em nível dos receptores — constituem os principais fatores que auxiliam na sincronização de um foco convulsivo*.

Se o foco sincronizante for acentuado o suficiente, a descarga sincronizada anormal de uma pequena rede neural irá começar a se propagar para regiões adjacentes do córtex. Durante essa propagação para áreas adjacentes, o paciente pode apresentar uma **aura**, isto é, um "alerta" consciente da propagação da convulsão. No caso apresentado na introdução, a aura de Rob manifestou-se na forma de olhar fixo receoso e perplexo. Embora a aura seja habitualmente estereotípica para determinado paciente, observa-se uma ampla variedade de auras, incluindo a sensação de medo e confusão, distúrbios da memória (por exemplo, *déjà vu*) ou da linguagem, sensações alteradas ou uma alucinação olfativa. À medida que a convulsão continua se propagando, pode levar a

QUADRO 14.1 Classificação das Convulsões Epilépticas

TIPO DE CONVULSÃO	SINTOMAS/MANIFESTAÇÕES ESSENCIAIS
Convulsões Parciais	
Convulsão parcial simples	Os sintomas variam, dependendo da localização da atividade anormal no cérebro: movimento repetitivo involuntário (córtex motor), parestesias (córtex sensorial), luzes piscando (córtex visual) etc. ***A consciência é preservada*** Propagação para regiões ipsilaterais no córtex (por exemplo, "marcha jacksoniana")
Convulsão parcial complexa (também conhecida como *epilepsia do lobo temporal*)	Tipicamente, os sintomas resultam da atividade anormal no lobo temporal (tonsila cerebelar, hipocampo) ou lobo frontal ***Alteração da consciência*** (cessação da atividade, perda de contato com a realidade) Freqüentemente associada a "automatismos" involuntários, que incluem desde movimentos repetitivos simples (estalar dos lábios, apertar a mão) até atividades que exijam alta habilidade (dirigir veículos, tocar instrumentos musicais) Memória comprometida da fase ictal Classicamente precedida de aura
Convulsão parcial com generalização secundária	Manifesta-se inicialmente com sintomas de convulsão parcial simples ou complexa Evolui para a convulsão tônico-clônica, com contração sustentada (tônica) seguida de movimentos rítmicos (clônicos) de todos os membros ***Perda da consciência*** Precedida de aura
Convulsões Generalizadas Primárias	
Crise de ausência (pequeno mal)	Interrupção súbita e breve da consciência Olhar parado Sintomas motores ocasionais, como estalar dos lábios, piscar rápido Não precedida de aura
Convulsão mioclônica	Contração muscular breve (de 1 segundo ou menos); os sintomas podem ocorrer em um músculo individual ou afetar todos os grupos musculares do corpo (podendo resultar em queda) Associada a estados de doença sistêmica, como uremia, insuficiência hepática, afecções degenerativas hereditárias, doença de Creutzfeldt-Jakob
Convulsão tônico-clônica (grande mal)	Sintomas conforme descrito anteriormente; entretanto, o início é abrupto e não é precedido de sintomas de convulsão parcial ou complexa

manifestações clínicas adicionais; as manifestações específicas dependem das regiões cerebrais acometidas. No caso apresentado na introdução, os sintomas clínicos começaram inicialmente com contrações rítmicas das mãos e progrediram para o braço e, a seguir, a perna. Trata-se da **marcha jacksoniana** (designação em homenagem ao neurologista inglês Hughlings Jackson, que foi o primeiro a descrever os sintomas), em que os sintomas clínicos resultam da propagação da atividade sincrônica através do homúnculo motor.

FISIOPATOLOGIA DAS CONVULSÕES GENERALIZADAS SECUNDÁRIAS

As convulsões parciais podem tornar-se generalizadas através de sua propagação ao longo de conexões difusas, afetando ambos os hemisférios cerebrais. Esse processo é conhecido como **convulsão generalizada secundária (ou secundariamente generalizada)** (Fig. 14.3B). Tipicamente as convulsões propagam-se para locais distantes seguindo circuitos normais, e essa propagação pode ocorrer através de diversas vias. As **fibras em U** conectam várias regiões do córtex; o **corpo caloso** permite a propagação entre os hemisférios; e as **projeções tálamo-corticais** fornecem uma via para propagação sincronizada difusa através do cérebro. Quando a atividade convulsiva propaga-se e afeta ambos os hemisférios, o paciente geralmente perde a consciência.

Entre as convulsões secundariamente generalizadas, o subtipo **tônico-clônico** é o mais comum. No caso clínico da introdução, Rob passou por um período em que ocorreu contração da musculatura de todo o corpo, seguido de um episódio de contrações involuntárias de todos os quatro membros. Esses sintomas clínicos podem ser compreendidos em nível da atividade anormal dos canais (Fig. 14.4). A fase inicial da convulsão tônico-clônica está associada a uma perda súbita do influxo de GABA, que leva a uma longa salva de descargas de vários segundos de duração. Essa descarga rápida e sustentada manifesta-se clinicamente como contração dos músculos agonistas e antagonistas, sendo designada como fase **tônica**. Por fim, quando a inibição mediada pelo GABA começa a ser restaurada, a excitação mediada por AMPA e por NMDA começa a oscilar com o componente inibitório. Esse padrão oscilatório (quando afeta o córtex motor) resulta em movimentos **clônicos** ou de contração involuntária do corpo. Com o decorrer do tempo, passa a prevalecer a inibição mediada pelo GABA, e o paciente torna-se flácido e permanece inconsciente durante o período **pós-ictal**, até normalização da função cerebral.

FISIOPATOLOGIA DAS CONVULSÕES GENERALIZADAS PRIMÁRIAS

As convulsões generalizadas primárias diferem das convulsões parciais na sua fisiopatologia e etiologia (Fig. 14.3C). Ao con-

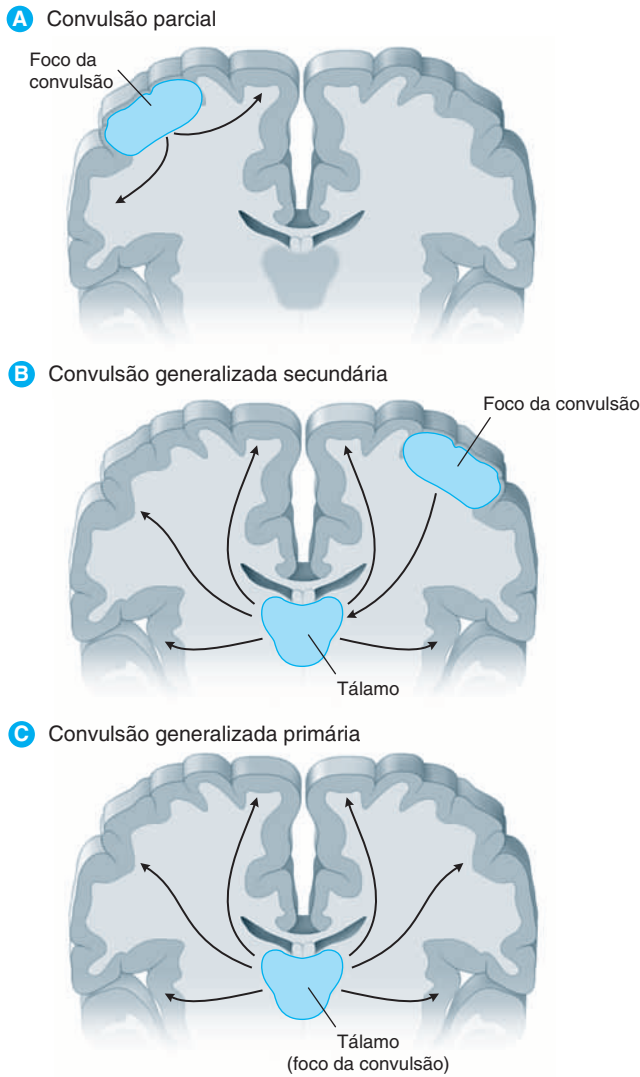



Fig. 14.3 Vias da propagação da convulsão. **A.** Numa convulsão parcial, a atividade paroxística começa em um foco da convulsão (*em azul*) e propaga-se para áreas adjacentes através de conexões neuronais difusas. Quando a atividade limita-se a uma região do córtex que desempenha uma função básica, como movimento motor ou sensação, e não há nenhuma alteração no estado mental do paciente, a convulsão é denominada *convulsão parcial simples.* As convulsões que afetam regiões do cérebro que desempenham funções mais complexas, como linguagem, memória e emoções, são denominadas *convulsões parciais complexas.* **B.** Na convulsão generalizada secundária, a atividade paroxística começa em um foco, porém propaga-se em seguida para áreas subcorticais. As conexões difusas do tálamo sincronizam, então, a propagação da atividade para ambos os hemisférios. **C.** As convulsões generalizadas primárias, como a crise de ausência, resultam de sincronização anormal entre as células talâmicas e corticais (ver Fig. 14.5B)

trário da convulsão parcial, em que a sincronicidade começa com salvas súbitas de potenciais de ação dentro de um agregado de neurônios e propagação subseqüente para regiões adjacentes, a convulsão generalizada primária surge de regiões centrais do cérebro e, a seguir, propaga-se rapidamente para ambos os hemisférios. Essas convulsões não começam necessariamente com uma aura (que constitui um método importante para diferenciar clinicamente as convulsões generalizadas primárias das convulsões parciais com generalização secundária).

Na atualidade, a **crise de ausência** (também conhecida como **convulsão do tipo pequeno mal**) é a mais bem caracterizada das convulsões generalizadas primárias. As crises de ausência caracterizam-se por interrupções súbitas da consciência, freqüentemente acompanhadas de olhar fixo e perplexo e sintomas motores ocasionais, como piscar rápido e estalar dos lábios. Acredita-se que as crises de ausência resultam da sincronização anormal das células tálamo-corticais e corticais. A fisiopatologia subjacente das crises de ausência baseia-se na observação de que os pacientes que sofrem crises de ausência apresentam leituras de EEG ligeiramente semelhantes aos padrões gerados durante o **sono de ondas lentas (estágio 3)**.

Os neurônios retransmissores que conectam o tálamo ao córtex existem em dois estados diferentes, dependendo do nível de vigília (Fig. 14.5A). Durante o estado de vigília, esses neurônios funcionam no **modo de transmissão**, em que os sinais sensoriais que chegam são fielmente transmitidos ao córtex. Entretanto, durante o sono, a atividade em rajada transitória de um **canal de cálcio de tipo T** dendrítico singular altera os sinais de entrada, de tal modo que os sinais de saída para o córtex apresentam uma freqüência de descarga oscilatória que, no EEG, exibem um padrão característico de "ponta e onda". Nesse estado de sono de ondas lentas, a informação sensorial não é transmitida ao córtex.

Por razões que ainda não foram elucidadas, as crises de ausência estão associadas à ativação do canal de cálcio do tipo T durante o estado de vigília (Fig. 14.5B). Como este canal só é ativo quando a célula está hiperpolarizada, diversos fatores podem ativar o canal durante o estado de vigília. Esses fatores incluem aumento do K^+ intracelular, aumento do influxo GABAérgico do núcleo reticular ou perda do influxo excitatório. Diversos estudos mostraram que a atividade do canal de cálcio do tipo T nos neurônios retransmissores é essencial para a atividade de ponta e onda de 3 por segundo observada nas crises de ausência. Devido a seu importante papel fisiopatológico, o canal de cálcio do tipo T constitui um alvo primário no tratamento farmacológico das crises de ausência.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

A abordagem atual para o tratamento de um paciente com epilepsia depende, em parte, do tipo de convulsão apresentada. Os pacientes com convulsões parciais, com ou sem generalização secundária, tipicamente recebem tratamento farmacológico com agentes antiepilépticos. Nesses pacientes, procura-se também determinar se as convulsões são causadas por uma lesão focal identificável, passível de remoção cirúrgica ou ablação por outros meios. Os agentes antiepilépticos (AAE) também continuam sendo a base do tratamento para pacientes com convulsões generalizadas.

Em termos de seu mecanismo de ação, a eficácia dos AAE deve-se à manipulação da atividade dos canais iônicos. Conforme discutido anteriormente, a proteção fisiológica contra descargas repetitivas ocorre através da inibição em dois níveis: em nível celular (por exemplo, inativação dos canais de Na^+) e em nível de rede (por exemplo, inibição mediada pelo GABA). Por conseguinte, os AAE atualmente disponíveis são classificados em quatro categorias principais: (1) fármacos que aumentam a inibição mediada pelos canais de Na^+, (2) fármacos que inibem os canais de cálcio, (3) fármacos que aumentam a inibição mediada pelo GABA e (4) fármacos que inibem os receptores de glutamato.

Embora os AAE sejam divididos em várias classes com base nos seus mecanismos diferentes, é importante ter em mente que *a eficácia terapêutica de muitos dos AAE é apenas parcialmente explicada pelos mecanismos conhecidos descritos adiante, fundamentalmente pelo fato de esses fármacos atuarem de*

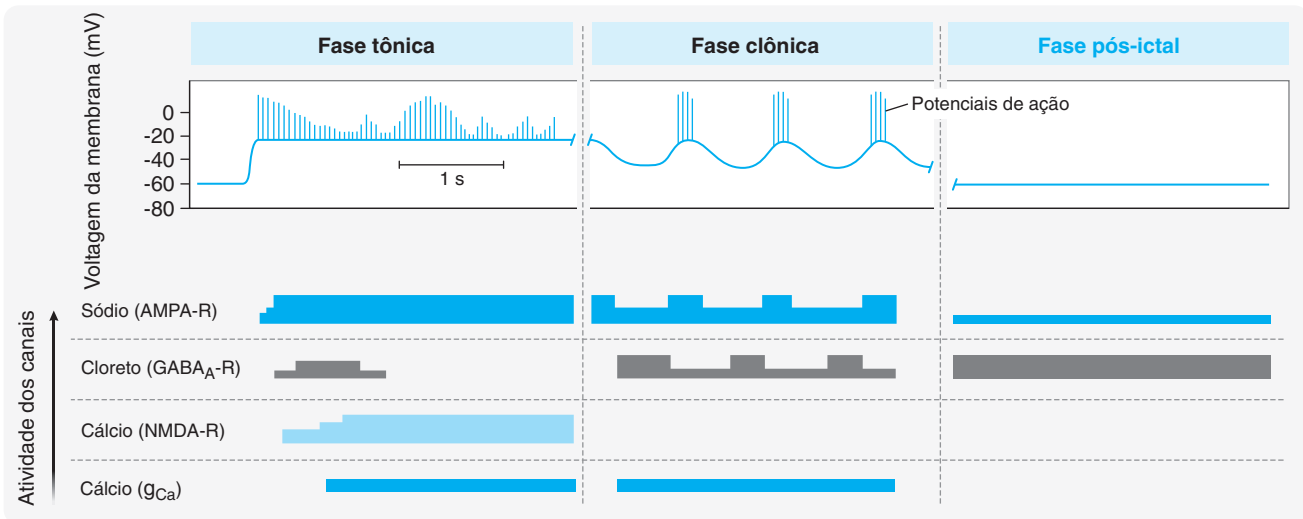



Fig. 14.4 Atividade anormal dos canais na convulsão tônico-clônica. A fase tônica da convulsão tônico-clônica é iniciada por uma súbita perda da inibição circundante mediada pelo GABA. A perda da inibição resulta em uma rápida salva de potenciais de ação, que se manifesta clinicamente como contração tônica dos músculos. À medida que a inervação GABAérgica é restaurada, começa a oscilar ritmicamente com o componente excitatório. A oscilação dos componentes excitatório e inibitório manifesta-se clinicamente na forma de movimentos clônicos. A fase pós-ictal caracteriza-se por aumento da inibição mediada pelo GABA.

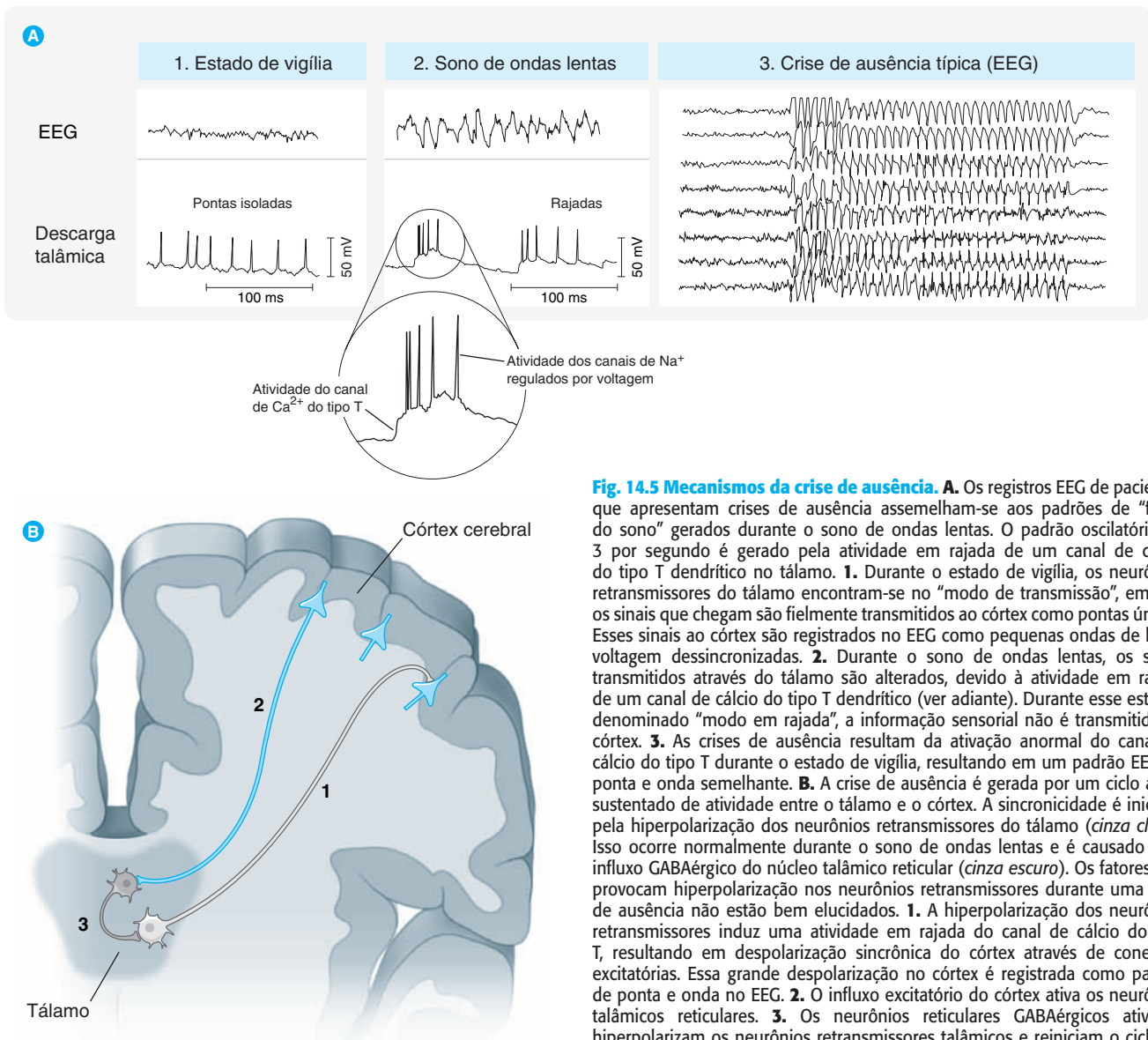



Fig. 14.5 Mecanismos da crise de ausência. **A.** Os registros EEG de pacientes que apresentam crises de ausência assemelham-se aos padrões de "fusos do sono" gerados durante o sono de ondas lentas. O padrão oscilatório de 3 por segundo é gerado pela atividade em rajada de um canal de cálcio do tipo T dendrítico no tálamo. **1.** Durante o estado de vigília, os neurônios retransmissores do tálamo encontram-se no "modo de transmissão", em que os sinais que chegam são fielmente transmitidos ao córtex como pontas únicas. Esses sinais ao córtex são registrados no EEG como pequenas ondas de baixa voltagem dessincronizadas. **2.** Durante o sono de ondas lentas, os sinais transmitidos através do tálamo são alterados, devido à atividade em rajada de um canal de cálcio do tipo T dendrítico (ver adiante). Durante esse estágio, denominado "modo em rajada", a informação sensorial não é transmitida ao córtex. **3.** As crises de ausência resultam da ativação anormal do canal de cálcio do tipo T durante o estado de vigília, resultando em um padrão EEG de ponta e onda semelhante. **B.** A crise de ausência é gerada por um ciclo autossustentado de atividade entre o tálamo e o córtex. A sincronicidade é iniciada pela hiperpolarização dos neurônios retransmissores do tálamo (*cinza claro*). Isso ocorre normalmente durante o sono de ondas lentas e é causado pelo influxo GABAérgico do núcleo talâmico reticular (*cinza escuro*). Os fatores que provocam hiperpolarização nos neurônios retransmissores durante uma crise de ausência não estão bem elucidados. **1.** A hiperpolarização dos neurônios retransmissores induz uma atividade em rajada do canal de cálcio do tipo T, resultando em despolarização sincrônica do córtex através de conexões excitatórias. Essa grande despolarização no córtex é registrada como padrão de ponta e onda no EEG. **2.** O influxo excitatório do córtex ativa os neurônios talâmicos reticulares. **3.** Os neurônios reticulares GABAérgicos ativados hiperpolarizam os neurônios retransmissores talâmicos e reiniciam o ciclo.

modo pleiotrópico. Por exemplo, o ácido valpróico estabiliza os canais de Na^+, porém também exerce um efeito sobre os canais de cálcio do tipo T e também pode ter efeitos sobre o metabolismo do GABA. Por conseguinte, embora os estudos *in vitro* possam sugerir que um fármaco seja mais apropriado para o tratamento de um tipo específico de convulsão, outros tipos de convulsões também podem responder ao mesmo fármaco. (Um benefício dessa pleiotropia é o de que muitos dos fármacos são intercambiáveis, sendo a redução dos efeitos adversos freqüentemente o principal critério clínico subjacente à escolha do AAE.) A classificação adiante é apresentada apenas para maior simplicidade e baseia-se no alvo primário do fármaco. O Quadro 14.2 fornece uma lista dos principais fármacos discutidos aqui, juntamente com seus múltiplos mecanismos de ação.

FÁRMACOS QUE AUMENTAM A INIBIÇÃO MEDIADA PELOS CANAIS DE NA^+

Cada neurônio no cérebro está equipado com os mecanismos necessários para evitar uma descarga rápida e repetitiva. Conforme assinalado anteriormente, a despolarização da membrana neuronal resulta em inativação dos canais de sódio. Essa inativação do canal de Na^+ fornece um ponto de controle essencial na prevenção de descargas repetitivas dentro de um foco de convulsão potencial. Embora alterações no meio extracelular, como alteração na concentração de íons, possam passar por cima desse ponto de controle, os AAE **fenitoína**, **carbamazepina**, **lamotrigina** e **ácido valpróico** aumentam a inibição em nível de uma única célula através de sua ação direta sobre o canal de Na^+ (Fig. 14.6A).

Em geral, *os agentes antiepilépticos que atuam sobre os canais de Na^+ exibem uma acentuada especificidade para o tratamento das convulsões parciais e generalizadas secundárias*. Essa especificidade é compatível com seu perfil molecular. Os bloqueadores dos canais de Na^+ atuam de modo dependente do uso, exibindo muita semelhança com a ação da lidocaína sobre os nervos periféricos (ver Cap. 10). Por conseguinte, os neurônios que disparam rapidamente mostram-se particularmente suscetíveis à inibição por essa classe de fármacos. Por outro lado, muitos bloqueadores dos canais de Na^+ (sobretudo aqueles que só atuam no canal de Na^+, como a fenitoína) exercem pouco efeito sobre as crises de ausência. Presumivelmente, a taxa de abertura e fechamento cíclicos dos canais de Na^+ nas células tálamo-corticais que são ativadas durante as crises de ausência é demasiado lenta para ser acessível à inibição através da inativação dos canais de Na^+ dependente do uso.

Fenitoína

A fenitoína atua diretamente sobre os canais de Na^+, diminuindo a velocidade de recuperação do canal de seu estado inativado para o estado fechado. Conforme descrito anteriormente, o canal de Na^+ existe em três conformações — fechada, aberta e inativada —, e a probabilidade de um canal existir em cada um desses estados depende do potencial de membrana (Fig. 14.1; ver também Fig. 10.7). Ao diminuir a velocidade de recuperação do estado inativado para o estado fechado, a fenitoína aumenta o limiar dos potenciais de ação e impede a descarga repetitiva. O efeito resultante é a estabilização do foco da convulsão ao impedir o desvio despolarizante paroxístico (DDP) que inicia a convulsão parcial. Além disso, a fenitoína impede a rápida propagação da atividade convulsiva para outros neurônios, respondendo pela sua eficácia nas convulsões secundariamente generalizadas.

Um aspecto importante é o fato de que a fenitoína atua sobre os canais de Na^+ de uma maneira dependente do uso (ver Fig. 10.8). Por conseguinte, apenas os canais que estão abertos e fechados em alta freqüência (isto é, aqueles envolvidos no DDP) têm pro-

QUADRO 14.2 Alvos Atualmente Conhecidos dos Agentes Antiepilépticos

FÁRMACO	CANAIS DE SÓDIO	CANAIS DE CÁLCIO DO TIPO T	CANAIS DE CÁLCIO ATIVADOS POR ALTA VOLTAGEM	SISTEMA GABA	RECEPTORES DE GLUTAMATO
Efeitos principais nos canais iônicos					
Fenitoína	√				
Carbamazepina	√				
Lamotrigina	√		√		
Zonisamida	√	√			
Etossuximida		√			
Efeitos principais sobre os mecanismos do GABA					
Benzodiazepínicos				√	
Tiagabina				√	
Ações mistas					
Ácido valpróico	√	√		√	
Gabapentina			√	√	
Levetiracetam			√	√	
Topiramato	√		√	√	√
Felbamato	√		√	√	√
Fenobarbital			√	√	√

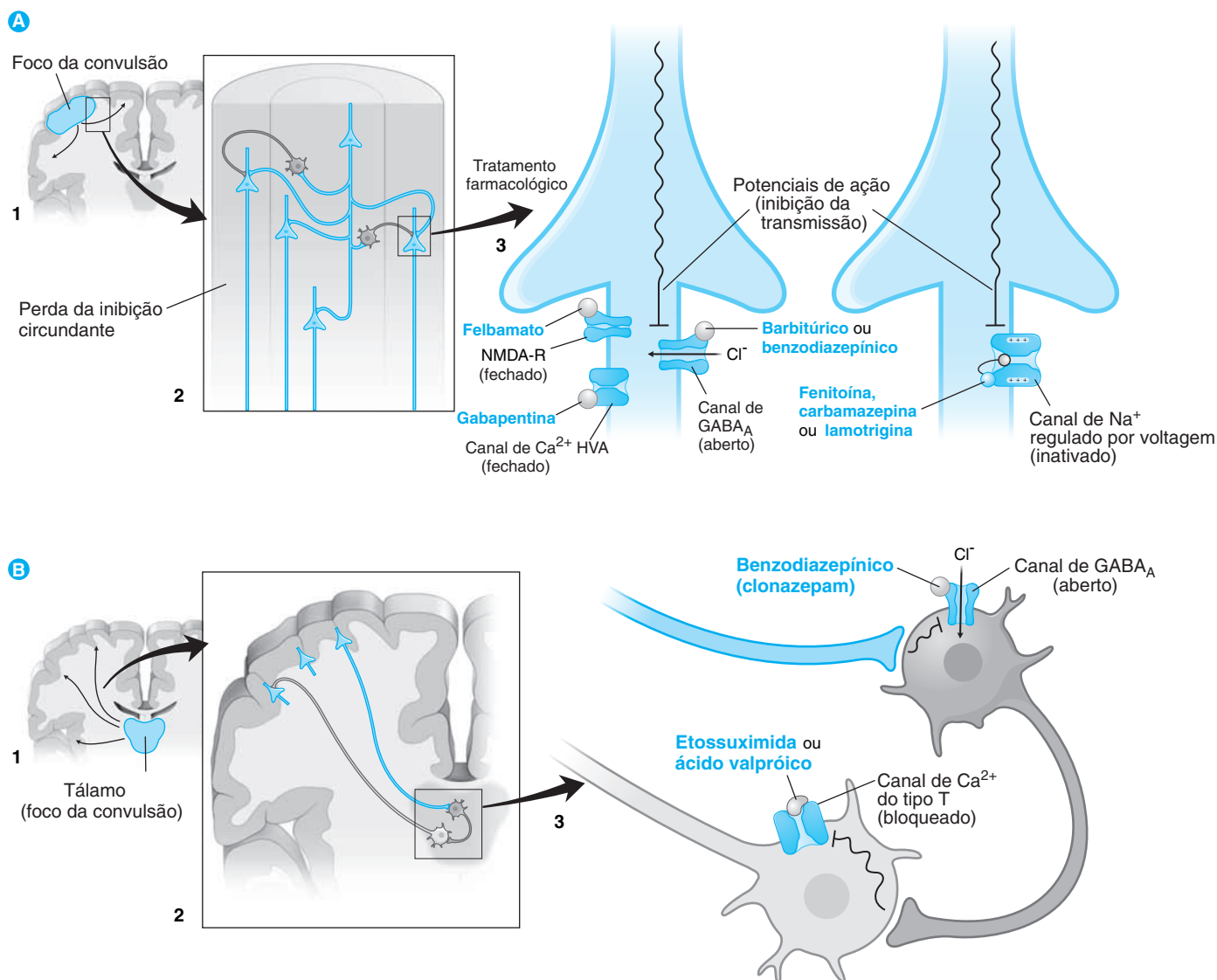



Fig. 14.6 Mecanismos da farmacoterapia para as convulsões. **A.** A convulsão parcial (*1*) resulta da rápida descarga neuronal descontrolada e de uma perda da inibição circundante (*2*). Os agentes antiepilépticos atuam em quatro alvos moleculares para intensificar a inibição e impedir a propagação da atividade sincrônica (*3*). Os barbitúricos e os benzodiazepínicos impedem a propagação da convulsão através de sua ação sobre o receptor de $GABA_A$, potencializando a inibição mediada pelo GABA. Os inibidores dos canais de Na^+, como a fenitoína, a carbamazepina e a lamotrigina, impedem a descarga neuronal rápida ao prolongar seletivamente a inativação dos canais de Na^+ nos neurônios de descarga rápida (ver Figs. 10.7, 10.8). O felbamato suprime a atividade convulsiva ao inibir o receptor NMDA e, portanto, ao diminuir a excitação mediada pelo glutamato. A gabapentina diminui a liberação do neurotransmissor excitatório através da inibição do canal de cálcio ativado por alta voltagem (HVA). **B.** A crise de ausência (*1*) é causada por um ciclo auto-sustentador de atividade gerada entre as células talâmicas e corticais (*2*). Os agentes antiepilépticos impedem esse ciclo tálamo-cortical sincrônico (*3*) através de sua ação sobre dois alvos moleculares. O clonazepam, um benzodiazepínico, potencializa os canais de $GABA_A$ no núcleo talâmico reticular, diminuindo, assim, a ativação dos neurônios reticulares inibitórios e a hiperpolarização dos neurônios retransmissores talâmicos. Os inibidores dos canais de cálcio do tipo T, como a etossuximida e o ácido valpróico, impedem a atividade em rajada dos neurônios retransmissores talâmicos, que é necessária para a ativação sincrônica das células corticais.

babilidade de serem inibidos. Essa dependência do uso diminui os efeitos da fenitoína sobre a atividade neuronal espontânea e evita muitos dos efeitos adversos observados com os potencializadores de $GABA_A$ (que não são dependentes do uso).

Em virtude de seu bloqueio dependente do uso, bem como de sua capacidade de prevenir a descarga rápida súbita, a fenitoína constitui um importante fármaco de escolha no tratamento das convulsões parciais e das convulsões tônico-clônicas. Não é utilizada nas crises de ausência. A farmacocinética e as interações medicamentosas da fenitoína são complexas e desempenham um papel decisivo na escolha entre a fenitoína e fármacos de ação semelhante, como a carbamazepina.

Mais de 95% da fenitoína ligam-se à albumina plasmática. A fenitoína é inativada pelo seu metabolismo no fígado e, em doses típicas, apresenta meia-vida plasmática de cerca de 24 horas. O metabolismo da fenitoína exibe propriedades de cinética de saturação, através das quais pequenos aumentos na dose podem produzir aumentos acentuados e freqüentemente imprevisíveis na sua concentração plasmática (ver Cap. 3). Esses aumentos nas concentrações plasmáticas de fenitoína aumentam o risco de efeitos adversos, incluindo ataxia, nistagmo, incoordenação, confusão, hiperplasia gengival, anemia megaloblástica, hirsutismo, traços faciais mais grosseiros e exantema cutâneo sistêmico.

A inativação da fenitoína pelo sistema enzimático microssomal P450 hepático é suscetível à alteração por diversos fármacos. Os fármacos que inibem o sistema P450, como o cloranfenicol, a cimetidina, o dissulfiram e a isoniazida, aumentam

as concentrações plasmáticas de fenitoína. A carbamazepina, um agente antiepiléptico (ver adiante) que induz o sistema P450 hepático, aumenta o metabolismo da fenitoína, reduzindo, assim, as concentrações plasmáticas de fenitoína quando ambos os fármacos são utilizados concomitantemente. De forma semelhante, em virtude de sua capacidade de induzir o sistema P450 hepático, a fenitoína aumenta o metabolismo de fármacos que são inativados por esse sistema. Alguns desses fármacos incluem contraceptivos orais, quinidina, doxiciclina, ciclosporina, metadona e levodopa.

Carbamazepina

Embora não seja estruturalmente relacionada com a fenitoína, a carbamazepina parece exercer sua atividade anticonvulsivante de maneira semelhante à fenitoína. Com efeito, a carbamazepina é um bloqueador dos canais de Na^+ que diminui a velocidade de recuperação dos canais de Na^+ do estado inativado para o estado fechado. O efeito consiste em suprimir o foco da convulsão (ao impedir o DDP) e em impedir a propagação rápida da atividade a partir do foco convulsivo. Um metabólito da carbamazepina, a 10,11-epoxicarbamazepina, também atua ao retardar a recuperação dos canais de Na^+ e pode ser responsável por alguns dos efeitos terapêuticos do fármaco.

A carbamazepina constitui freqüentemente o fármaco de escolha para as convulsões parciais (simples e complexas), devido à sua ação dupla na supressão dos focos convulsivos e prevenção da propagação da atividade. A meia-vida da carbamazepina é inicialmente de 10 a 20 horas, porém é ainda mais reduzida com tratamento crônico (devido à indução do sistema P450), exigindo o uso de várias doses ao dia. O metabolismo da carbamazepina é linear (isto é, exibe cinética de primeira ordem), e essa propriedade faz com que seja uma escolha mais interessante do que a fenitoína no tratamento de pacientes com interações medicamentosas potenciais.

Lamotrigina

A exemplo da fenitoína e da carbamazepina, a lamotrigina estabiliza a membrana neuronal ao retardar a recuperação dos canais de Na^+ do estado inativado. A lamotrigina também pode ter outros mecanismos de ação indeterminados; essa hipótese baseia-se na observação clínica de que o fármaco possui aplicações clínicas mais amplas do que os outros bloqueadores dos canais de Na^+.

A lamotrigina constitui uma alternativa útil para a fenitoína e a carbamazepina no tratamento das convulsões parciais e tônico-clônicas. Surpreendentemente, e por razões não correlacionadas com o seu mecanismo estabelecido, foi constatado que a lamotrigina é efetiva no tratamento de crises de ausência atípicas. Constitui o terceiro fármaco de escolha no tratamento das crises de ausência, depois da etossuximida e do ácido valpróico (ver adiante).

FÁRMACOS QUE INIBEM OS CANAIS DE CÁLCIO

Os fármacos utilizados no tratamento da epilepsia que atuam através da inibição dos canais de cálcio pertencem a duas classes principais: os que inibem o canal de cálcio do tipo T e aqueles que inibem o canal de cálcio ativado por alta voltagem (HVA).

O canal de cálcio do tipo T é despolarizado e inativo durante o estado de vigília (Fig. 14.5B). Nas crises de ausência (pequeno mal), acredita-se que a hiperpolarização paroxística ativa o canal durante o estado de vigília, iniciando as descargas de ponta e onda que caracterizam esse tipo de convulsão. Por conseguinte, *os fármacos que inibem o canal de cálcio do tipo T são especificamente utilizados no tratamento das crises de ausência*.

Os canais de cálcio HVA desempenham um importante papel no controle da entrada de cálcio na terminação pré-sináptica e, por conseguinte, ajudam a regular a liberação de neurotransmissores. O canal de cálcio HVA é formado por uma proteína $\alpha 1$ que se organiza no poro do canal e possui várias subunidades auxiliares. Os fármacos que inibem os canais de cálcio HVA tendem a apresentar efeitos pleiotrópicos; apesar de serem utilizados primariamente no tratamento das convulsões parciais com ou sem generalização secundária, podem ser também utilizados para as crises generalizadas diferentes das crises de ausência.

Etossuximida

A **etossuximida** *in vitro* apresenta um perfil molecular altamente específico. Em experimentos com preparações tálamo-corticais de ratos e *hamsters*, foi constatado que a etossuximida reduz as correntes de tipo T de baixo limiar de maneira dependente da voltagem. Essa inibição ocorre sem alterar a dependência de voltagem ou a cinética de recuperação do canal de Na^+. A etossuximida não tem nenhum efeito sobre a inibição mediada pelo GABA.

A etossuximida é, com freqüência, o tratamento de primeira escolha para as crises de ausência não complicadas. Em concordância com seu perfil molecular como bloqueador específico dos canais de Ca^{2+} do tipo T, a etossuximida não é efetiva no tratamento das convulsões parciais ou generalizadas secundárias.

Ácido Valpróico

Como no caso de muitos outros AAE, o **ácido valpróico** atua de modo pleiotrópico *in vitro*. À semelhança da fenitoína e da carbamazepina, o ácido valpróico diminui a velocidade de recuperação dos canais de Na^+ do estado inativado. Em concentrações ligeiramente mais altas do que as necessárias para limitar a descarga repetitiva, foi também constatado que o ácido valpróico limita a atividade do canal de cálcio do tipo T de baixo limiar.

Outro mecanismo proposto para a ação do ácido valpróico ocorre em nível do metabolismo do GABA. O ácido valpróico *in vitro* aumenta a atividade da ácido glutâmico descarboxilase, a enzima responsável pela síntese de GABA, enquanto inibe a atividade das enzimas que degradam o GABA. Acredita-se que esses efeitos, em seu conjunto, aumentam a disponibilidade de GABA na sinapse e, portanto, aumentam a inibição mediada pelo GABA.

Talvez em virtude de seus numerosos locais potenciais de ação, o ácido valpróico é um dos agentes antiepilépticos mais efetivos no tratamento de pacientes com síndromes de epilepsia generalizada com tipos mistos de convulsões. O ácido valpróico também constitui o fármaco de escolha para pacientes com convulsões generalizadas idiopáticas e é utilizado no tratamento das crises de ausência que não respondem à etossuximida. O ácido valpróico também é comumente utilizado como alternativa da fenitoína e da carbamazepina no tratamento das convulsões parciais.

Gabapentina

A **gabapentina** foi um dos primeiros AAE desenvolvidos com base no conceito de "planejamento racional de fármacos". Isto é, com o reconhecimento de que os receptores de GABA desempenham um importante papel no controle da propagação das

convulsões, a gabapentina foi sintetizada como análogo estrutural do GABA, visando aumentar a inibição mediada pelo GABA. Em concordância com essa hipótese, foi constatado que a gabapentina aumenta o conteúdo de GABA nos neurônios e nas células gliais *in vitro*. Todavia, o principal efeito anticonvulsivante da gabapentina parece ocorrer através da inibição dos canais de cálcio HVA, resultando em diminuição da liberação de neurotransmissores. Uma vantagem importante da gabapentina é a de que, em virtude de sua estrutura semelhante à dos aminoácidos endógenos, ela apresenta poucas interações com outros fármacos. Por outro lado, a gabapentina não parece ser um agente antiepiléptico particularmente efetivo para a maioria dos pacientes.

FÁRMACOS QUE AUMENTAM A INIBIÇÃO MEDIADA PELO GABA

Ao contrário dos bloqueadores dos canais de Na^+ e dos inibidores dos canais de cálcio, cujas propriedades envolvidas no seu mecanismo de ação correlacionam-se bem com a sua atividade clínica, os potencializadores da inibição mediada pelo GABA exercem efeitos mais variados e não tendem a ser tão intercambiáveis. Isso se deve, em grande parte, à diversidade dos receptores de $GABA_A$ no cérebro. O canal receptor de $GABA_A$ possui cinco subunidades, com pelo menos duas variantes *splice* alternativas de várias das subunidades (ver Cap. 11). Existem pelo menos 10 subtipos conhecidos do receptor de $GABA_A$, com distribuição variável pelo cérebro. Embora tanto os barbitúricos quanto os benzodiazepínicos aumentem o influxo de Cl^- através dos canais de $GABA_A$, os benzodiazepínicos atuam sobre um subgrupo específico de canais de $GABA_A$, enquanto os barbitúricos parecem atuar sobre todos os canais de $GABA_A$. Essa diferença de especificidade resulta em perfis clínicos distintos. Os fármacos que aumentam o conteúdo de GABA de modo inespecífico (por exemplo, através do aumento das vias de síntese) tendem a apresentar um perfil semelhante ao dos barbitúricos.

Benzodiazepínicos (Diazepam, Lorazepam, Midazolam, Clonazepam)

Os benzodiazepínicos aumentam a afinidade do GABA pelo receptor de $GABA_A$ e intensificam a regulação do canal de $GABA_A$ na presença de GABA, aumentando, assim, o influxo de Cl^- através do canal (ver Cap. 11). Essa ação tem o duplo efeito de suprimir o foco da convulsão (através da elevação do limiar do potencial de ação) e de fortalecer a inibição circundante. Por conseguinte, os benzodiazepínicos, como o **diazepam**, o **lorazepam** e o **midazolam**, são particularmente apropriados para o tratamento das convulsões parciais e tônico-clônicas. Entretanto, os benzodiazepínicos causam efeitos adversos proeminentes, incluindo tontura, ataxia e sonolência. Por conseguinte, esses fármacos são tipicamente utilizados apenas para interrupção aguda das convulsões.

O **clonazepam** é singular entre os benzodiazepínicos, visto que pode inibir as correntes do canal de Ca^{2+} do tipo T em preparações *in vitro* de circuitos tálamo-corticais. O clonazepam *in vivo* atua especificamente sobre os receptores de $GABA_A$ no núcleo reticular (Fig. 14.5B), aumentando a inibição nesses neurônios e "desativando" essencialmente o núcleo. Através dessa ação, o clonazepam impede a hiperpolarização do tálamo mediada pelo GABA e, portanto, inativa indiretamente o canal de Ca^{2+} do tipo T, que se acredita seja o canal responsável pela geração das crises de ausência (ver anteriormente). Todavia, a exemplo do diazepam, o uso do clonazepam é limitado em virtude de seus efeitos colaterais extensos. O clonazepam é o quarto fármaco de escolha no tratamento das crises de ausência depois da lamotrigina.

Barbitúricos (Fenobarbital)

O **fenobarbital** liga-se a um sítio alostérico no receptor de $GABA_A$ e, portanto, potencializa a ação do GABA endógeno ao aumentar acentuadamente a duração de abertura dos canais de Cl^-. Na presença de fenobarbital, ocorre um influxo muito maior de íons Cl^- para cada ativação do canal (ver Cap. 11). Os barbitúricos também exibem atividade agonista fraca no canal de $GABA_A$, favorecendo, talvez, a capacidade desse fármaco de aumentar o influxo de Cl^-. Esse aumento da inibição mediada pelo GABA, semelhante ao dos benzodiazepínicos, pode explicar a eficiência do fenobarbital no tratamento das convulsões parciais e tônico-clônicas.

Ao contrário dos benzodiazepínicos, que são algumas vezes úteis no tratamento das descargas de ponta e onda da crise de ausência, os barbitúricos podem, na verdade, exacerbar esse tipo de convulsão. Essa exacerbação pode ser causada por dois fatores importantes. Em primeiro lugar, os barbitúricos atuam em todos os receptores de $GABA_A$. Embora os benzodiazepínicos aumentem seletivamente a inibição mediada pelo GABA no núcleo reticular, os barbitúricos potencializam os receptores de $GABA_A$ tanto no núcleo reticular quanto nas células retransmissoras talâmicas. É importante assinalar que este último efeito intensifica as correntes de cálcio do tipo T que são responsáveis pela crise de ausência (Fig. 14.5B). Em segundo lugar, ao contrário dos benzodiazepínicos, que são potencializadores puramente alostéricos da atividade GABA endógena, os barbitúricos também podem atuar sobre o canal de $GABA_A$ na ausência do ligante nativo. Esta última propriedade pode atuar aumentando a atividade inespecífica dos barbitúricos.

O fenobarbital é utilizado primariamente como fármaco alternativo no tratamento das convulsões parciais e tônico-clônicas. Entretanto, devido a seus efeitos sedativos pronunciados, o uso clínico do fenobarbital diminuiu com a disponibilidade de medicações antiepilépticas mais efetivas.

FÁRMACOS QUE INIBEM OS RECEPTORES DE GLUTAMATO

Os receptores de glutamato ionotrópicos medeiam os efeitos do glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do SNC (ver Cap. 11). De modo não surpreendente, a ativação excessiva das sinapses excitatórias constitui um componente essencial da maioria das formas de atividade convulsiva. Numerosos estudos utilizando modelos animais demonstram que a inibição dos subtipos NMDA e AMPA de receptores de glutamato pode inibir a geração da atividade convulsiva e proteger os neurônios da lesão induzida pela convulsão. Entretanto, nenhum dos antagonistas específicos e potentes dos receptores de glutamato tem sido utilizado clinicamente de modo rotineiro para o tratamento das convulsões, devido a seus efeitos adversos inaceitáveis sobre o comportamento.

Felbamato

O **felbamato** possui uma variedade de ações, incluindo a inibição dos receptores NMDA. Parece que esse fármaco possui alguma seletividade para os receptores NMDA que incluem a

subunidade NR2B. Como essa subunidade particular do receptor não é expressa de maneira ubíqua no cérebro, o antagonismo dos receptores NMDA pelo felbamato não é tão disseminado quanto aquele observado com outros antagonistas NMDA. Essa seletividade relativa pode explicar por que o felbamato carece dos efeitos adversos comportamentais observados com o uso dos outros agentes. O felbamato é um agente antiepiléptico extremamente potente e também possui o benefício adicional de não apresentar os efeitos sedativos comuns a muitos outros fármacos utilizados no tratamento da epilepsia. Entretanto, pouco depois de sua disponibilidade para uso geral, foi constatado que o felbamato esteve associado a certo número de casos de anemia aplásica fatal e insuficiência hepática, de modo que, hoje em dia, seu uso está essencialmente restrito a pacientes com epilepsia extremamente refratária.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Nesses últimos anos, os progressos no conhecimento da fisiologia e da fisiopatologia da sinalização neuronal no SNC levaram a uma compreensão mais profunda dos agentes antiepilépticos (AAE) atuais, bem como ao planejamento e à descoberta de novos agentes. Em condições fisiológicas, a inativação dos canais de Na^+ e a inibição circundante mediada pelo GABA impedem a propagação rápida e descontrolada da atividade elétrica. Entretanto, existem numerosas alterações potenciais no cérebro que podem enfraquecer essas forças inibitórias, como lesão e degeneração dos neurônios GABAérgicos, gradientes iônicos anormais induzidos por lesões expansivas e mutações gênicas que alteram a função dos canais.

Os AAE descritos neste capítulo restauram a capacidade inibitória inerente do cérebro. Incluem fármacos como a fenitoína, que aumenta a inativação dos canais de Na^+, bem como fármacos como o clonazepam, que aumenta a inibição mediada pelo GABA. Classes mais novas de AAE que recentemente passaram a ter aplicação clínica ampliaram esse repertório, atuando não apenas no sentido de diminuir a descarga em rajadas dependente de Na^+ e a inibição mediada pelo GABA, mas também através da modulação do canal de Ca^{2+} necessário para a liberação de neurotransmissor e a modulação de receptores excitatórios, como o receptor NMDA.

Apesar da maior compreensão dos mecanismos de certos tipos de convulsões, a eficácia de muitos dos agentes anticonvulsivantes é apenas parcialmente explicada pelo seu perfil molecular conhecido. Por conseguinte, as decisões atuais quanto ao tratamento são freqüentemente orientadas mais por exemplos empíricos do que por mecanismos moleculares conhecidos. À medida que aumentam os conhecimentos sobre os mecanismos de vários tipos de convulsões e agentes anticonvulsivantes, será cada vez mais possível a aplicação de uma farmacologia mais racional e baseada nos mecanismos de ação.

■ *Leituras Sugeridas*

Lowenstein DH. Seizures and epilepsy. In: *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw Hill; 2004. (*Discussão do uso clínico dos agentes antiepilépticos*.)

Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:553–564. (*Biologia celular dos agentes antiepilépticos e seus alvos*.)

Westbrook GL. Seizures and epilepsy. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2000. (*Descrição detalhada da sinalização elétrica normal e da fisiopatologia das crises convulsivas*.)

Resumo Farmacológico Capítulo 14 Farmacologia da Neurotransmissão Elétrica Anormal no Sistema Nervoso Central

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos Graves e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DOS CANAIS DE SÓDIO ***Mecanismo — Inibem a neurotransmissão elétrica através do bloqueio dependente do uso do canal de sódio neuronal regulado por voltagem***				
Fenitoína	Convulsões parciais e generalizadas secundárias (tônico-clônicas), estado de mal epiléptico, convulsões não-epilépticas Convulsões relacionadas com a eclampsia Neuralgia Arritmias ventriculares que não respondem à lidocaína ou procainamida Arritmias induzidas por glicosídios cardíacos	*Agranulocitose, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia, anemia megaloblástica, hepatite, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica* Ataxia, nistagmo, incoordenação, confusão, hiperplasia gengival, hirsutismo, traços faciais grosseiros	Hipersensibilidade à hidantoína Bradicardia sinusal, bloqueio do nó SA, bloqueio AV de segundo ou de terceiro grau Síndrome de Stokes-Adams	A fenitoína interage com numerosos fármacos em virtude de seu metabolismo hepático. A fenitoína é metabolizada pela 2C9/10 e pela 2C19 do citocromo P450. Outros fármacos que são metabolizados por essas enzimas podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas de fenitoína. A fenitoína também pode induzir várias enzimas do citocromo P450, como 3A4, podendo resultar em aumento do metabolismo de outros fármacos. Os exemplos dessas interações incluem: os níveis de fenitoína são aumentados pelo cloranfenicol, cimetidina, dissulfiram, felbamato e isoniazida; os níveis de fenitoína são diminuídos pela carbamazepina e fenobarbital. A fenitoína aumenta o metabolismo da carbamazepina, ciclosporina, doxiciclina, lamotrigina, levodopa, metadona, anticoncepcionais orais, quinidina e varfarina. Em baixas doses, a meia-vida é de 24 h; em doses mais altas, a fenitoína satura o sistema P450, de modo que pequenas mudanças na sua dose podem resultar em grandes alterações das concentrações plasmáticas, com conseqüente aumento do risco de efeitos adversos
Carbamazepina	Convulsões parciais e tônico-clônicas Distúrbio bipolar I (ver Boxe 13.2) Neuralgia do trigêmeo	*Anemia aplásica, agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia, bloqueio atrioventricular, arritmias, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, hiponatremia, hipocalcemia, SIADH, porfiria, hepatite, nefrotoxicidade* Labilidade da pressão arterial, exantema, confusão, nistagmo, visão turva	Uso concomitante de inibidores da monoamina oxidase História de depressão da medula óssea	Um metabólito da carbamazepina, a 10,11-epoxicarbamazepina, também atua retardando a recuperação dos canais de sódio Fármaco de escolha para as convulsões parciais (simples e complexas) A meia-vida da carbamazepina é reduzida com tratamento crônico, exigindo que o paciente tome várias doses ao dia Em virtude de seu metabolismo linear, a carbamazepina constitui uma escolha mais interessante do que a fenitoína para pacientes com interações medicamentosas potenciais
Lamotrigina	Convulsões parciais e tônico-clônicas Crises de ausência atípicas Distúrbio bipolar I (ver Boxe 13.2)	*Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, supressão da medula óssea, necrose hepática, amnésia, angioedema* Exantema, ataxia, sonolência, visão turva	Hipersensibilidade à lamotrigina	A lamotrigina constitui uma alternativa útil da fenitoína e da carbamazepina no tratamento das convulsões parciais e tônico-clônicas A lamotrigina também é efetiva no tratamento das crises de ausência atípicas; trata-se do terceiro fármaco de escolha para o tratamento das crises de ausência depois da etossuximida e do ácido valpróico

INIBIDORES DOS CANAIS DE CÁLCIO ***Mecanismo — A etossuximida e o ácido valpróico inibem o canal de cálcio do tipo T de baixo limiar; a gabapentina inibe o canal de cálcio ativado por alta voltagem (HVA)***				
Etossuximida	Crises de ausência	*Síndrome de Stevens-Johnson, supressão da medula óssea, lúpus eritematoso sistêmico, convulsões* Irritação gastrintestinal, ataxia, sonolência	Hipersensibilidade à etossuximida	A etossuximida reduz as correntes de tipo T de baixo limiar de modo dependente da voltagem, sem alterar a dependência de voltagem ou a cinética de recuperação dos canais de sódio Tratamento de primeira linha para as crises de ausência não complicadas
Ácido valpróico	Convulsões tônico-clônicas, crises de ausência, crises de ausência atípicas, convulsões parciais	*Hepatotoxicidade, pancreatite, trombocitopenia, hiperamonemia* Irritação gastrintestinal, ganho de peso, ataxia, sedação, tremor	Doença hepática Distúrbios do ciclo da uréia	O ácido valpróico atua de modo pleiotrópico *in vitro*: inibe o canal de cálcio do tipo T de baixo limiar, produz bloqueio dependente do uso do canal de sódio regulado por voltagem, aumenta a atividade da ácido glutâmico descarboxilase (enzima responsável pela síntese de GABA) e inibe a atividade das enzimas que degradam o GABA Mais efetivo para o tratamento das síndromes de epilepsia generalizada com tipos convulsivos mistos Constitui também o fármaco de escolha para pacientes com convulsões generalizadas idiopáticas Utilizado no tratamento das crises de ausência que não respondem à etossuximida e como alternativa da fenitoína e da carbamazepina no tratamento das convulsões parciais
Gabapentina	Convulsões parciais Neuropatia periférica diabética Profilaxia da enxaqueca	*Síndrome de Stevens-Johnson* Sedação, tontura, ataxia, fadiga, irritação gastrintestinal	Hipersensibilidade à gabapentina	Embora a gabapentina aumente o conteúdo de GABA nos neurônios e nas células gliais *in vitro*, seu principal efeito anticonvulsivante parece ocorrer através da inibição dos canais de cálcio HVA A gabapentina apresenta poucas interações com outros fármacos A gabapentina não parece ser um agente antiepiléptico particularmente efetivo para a maioria dos pacientes
POTENCIALIZADORES DOS CANAIS DE GABA ***Mecanismo — Potencializam a inibição mediada pelo GABA, aumentando a corrente de cloreto através do canal***				
Benzodiazepínicos: **Diazepam** **Lorazepam** **Midazolam** **Clonazepam**	Convulsões parciais e tônico-clônicas (diazepam, lorazepam, midazolam) Crises de ausência (clonazepam) Estado de mal epiléptico Ansiedade Abstinência de álcool	Ataxia, tontura, sonolência, fadiga	Glaucoma de ângulo estreito agudo Glaucoma de ângulo aberto não tratado	Os benzodiazepínicos aumentam a afinidade do receptor de GABA pelo GABA e, portanto, aumentam a corrente de cloreto através do canal, resultando em supressão do foco da convulsão e reforço da inibição circundante Tipicamente, os benzodiazepínicos são apenas utilizados para interromper agudamente as convulsões O clonazepam atua especificamente nos receptores de GABA no núcleo reticular para "interromper" a transmissão no núcleo, inibindo, assim, a hiperpolarização do tálamo mediada pelo GABA e inativando indiretamente o canal de cálcio do tipo T O clonazepam é o quarto fármaco de escolha no tratamento das crises de ausência, depois da lamotrigina Os níveis de benzodiazepínicos são diminuídos pela carbamazepina ou fenobarbital

Resumo Farmacológico — **Capítulo 14 Farmacologia da Neurotransmissão Elétrica Anormal no Sistema Nervoso Central** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos Graves e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
***Barbitúricos*:** **Fenobarbital**	Convulsões parciais e tônico-clônicas Insônia Sedação pré-operatória	*Síndrome de Stevens-Johnson, supressão da medula óssea, hepatotoxicidade, osteopenia* Sedação, ataxia, confusão, tontura, diminuição da libido, depressão	Porfiria Disfunção hepática grave Doença respiratória	O fenobarbital liga-se a um sítio alostérico no receptor de GABA e potencializa a ação do GABA endógeno, aumentando acentuadamente a duração do influxo de cloreto Os barbitúricos podem exacerbar a crise de ausência O fenobarbital é utilizado primariamente como fármaco alternativo no tratamento das convulsões parciais e convulsões tônico-clônicas Os níveis de fenobarbital podem ser aumentados pelo ácido valpróico ou fenitoína
INIBIDORES DO RECEPTOR DE GLUTAMATO ***Mecanismo — O felbamato inibe o sítio de ligação da glicina do complexo receptor NMDA-ionóforo, resultando em supressão da atividade convulsiva***				
Felbamato	Epilepsia refratária, particularmente convulsões parciais e tônico-clônicas	*Anemia aplásica, depressão da medula óssea, insuficiência hepática, síndrome de Stevens-Johnson* Fotossensibilidade, irritação gastrintestinal, marcha anormal, tontura	Discrasia sangüínea Hepatopatia	O felbamato carece dos efeitos adversos comportamentais observados com os outros antagonistas NMDA O felbamato é um agente antiepiléptico extremamente potente e que tem o benefício adicional de não apresentar efeitos sedativos Todavia, o seu uso tem sido associado a diversos casos de anemia aplásica fatal e insuficiência hepática, restringindo-se a pacientes com epilepsia refratária
OUTROS AGENTES ANTIEPILÉPTICOS ***Mecanismos em fase de investigação***				
Tiagabina	Convulsões parciais e tônico-clônicas (terapia adjuvante)	*Morte súbita inexplicada* Confusão, sedação, tontura, depressão, psicose, irritação gastrintestinal	Hipersensibilidade à tiagabina	Pode intensificar a atividade do GABA ao bloquear a sua recaptação nos neurônios pré-sinápticos Os níveis de tiagabina são diminuídos pela fenitoína, carbamazepina ou fenobarbital. Os agentes antiepilépticos não indutores de enzimas (por exemplo, gabapentina) podem necessitar de doses mais baixas ou de menor titulação da tiagabina para uma resposta clínica
Topiramato	Convulsões parciais e tônico-clônicas (terapia adjuvante)	Sedação, retardo psicomotor, fadiga, problemas de fala ou de linguagem, cálculos renais	Hipersensibilidade ao topiramato	Pode inibir os canais de sódio. Pode potencializar a ativação do GABA no canal de GABA-A. Pode antagonizar o receptor AMPA
Levetiracetam	Convulsões parciais (terapia adjuvante)	*Anemia, leucopenia* Sedação, fadiga, incoordenação, psicose	Hipersensibilidade ao levetiracetam	Inibe a descarga em rajada sem afetar a excitabilidade neuronal normal
Zonisamida	Convulsões parciais e tônico-clônicas (terapia adjuvante)	Sedação, tontura, confusão, cefaléia, anorexia, cálculos renais	Hipersensibilidade à zonisamida	Pode inibir os canais de sódio Os níveis de zonisamida são diminuídos pela carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital

15

Farmacologia dos Anestésicos Gerais

Jacob Wouden e Keith W. Miller

Introdução
Caso
Farmacodinâmica dos Anestésicos Inalatórios
A Concentração Alveolar Mínima (CAM)
Índices Terapêuticos e Analgésicos
A Regra de Meyer-Overton
Farmacocinética dos Anestésicos Inalatórios
Conceitos da Fisiologia Respiratória
Equilíbrio Local
Equilíbrio Global
O Modelo de Absorção
Equilíbrio entre a Pressão Parcial Alveolar e a Pressão Parcial Inspirada
Equilíbrio entre a Pressão Parcial nos Tecidos e a Pressão Parcial Alveolar
A Etapa Limitante da Taxa
Aplicações do Modelo de Absorção
Efeitos das Alterações Ventilatórias
Efeitos das Alterações no Débito Cardíaco
Efeitos da Idade
Efeitos dos Estados Anormais
Controle da Indução
Recuperação
Farmacologia dos Anestésicos Gerais e Adjuvantes
Anestésicos Inalatórios
Anestésicos Intravenosos
Fármacos Adjuvantes
Anestesia Balanceada
Mecanismo de Ação dos Anestésicos Gerais
A Regra de Meyer-Overton e a Hipótese de Lipossolubilidade
Efeitos sobre os Canais Iônicos
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas
Apêndice A: Abreviaturas e Símbolos
Apêndice B: Equações

INTRODUÇÃO

Antes da descoberta dos **anestésicos gerais**, a dor e o choque reduziam muito a possibilidade de intervenção cirúrgica. Houve grande redução da mortalidade pós-operatória após a primeira demonstração pública do uso de **éter dietílico** no Massachusetts General Hospital em 1846. Desde então, a administração de substâncias para a indução e a manutenção da anestesia tornou-se uma especialidade médica separada. O anestesiologista moderno é responsável por todos os aspectos da saúde do paciente durante a cirurgia. Como parte desse processo, o anestesiologista controla a profundidade da anestesia e mantém o equilíbrio homeostático com um arsenal de anestésicos inalatórios e intravenosos, além de muitos fármacos adjuvantes.

Os anestésicos gerais induzem a depressão generalizada e reversível do sistema nervoso central (SNC). A anestesia geral provoca a perda da percepção de todas as sensações. O estado anestésico inclui perda da consciência, amnésia e imobilidade (ausência de resposta a estímulos nocivos), mas não necessariamente analgesia completa. Outros efeitos desejáveis provocados pelos anestésicos ou adjuvantes durante a cirurgia incluem relaxamento muscular, perda dos reflexos autônomos, analgesia e ansiólise. Todos esses efeitos facilitam a execução segura e indolor do procedimento; alguns efeitos são mais importantes em certos tipos de cirurgia do que outros. Por exemplo, a cirurgia abdominal requer relaxamento quase total dos músculos abdominais, ao passo que a neurocirurgia costuma demandar anestesia leve, que possa ser interrompida rapidamente quando o neurocirurgião precisar avaliar a capacidade do paciente de responder a comandos.

A estrutura deste capítulo permite compreender a farmacodinâmica e a farmacocinética dos anestésicos gerais no contexto das variáveis fisiológicas e fisiopatológicas. Após apresentar a farmacologia de agentes específicos e como alcançar uma anestesia balanceada, o capítulo analisa os conhecimentos atuais sobre o mecanismo de ação dos anestésicos gerais.

■ Caso

Matthew tem 7 anos, pesa 20 kg e vem sendo submetido a poliquimioterapia para tratamento de um osteossarcoma agressivo no fêmur direito. Agora chegou o momento da ressecção cirúrgica.

- 20h (véspera da cirurgia): Dr. Snow, o anestesiologista, tranqüiliza o paciente e recorda a importância do jejum após a meia-noite para evitar aspiração do conteúdo gástrico durante a anestesia geral.
- 6h30: Matthew agarra-se à mãe e está ansioso, debilitado e com um pouco de dor. Os sinais vitais são estáveis com pulso acelerado de 120 e pressão arterial de 110/75. Administra-se uma dose oral de midazolam (um benzodiazepínico; ver Cap.

11) para aliviar a ansiedade e permitir que Matthew se separe dos pais.

- 7h: O Dr. Snow injeta uma pequena quantidade de lidocaína no tecido subcutâneo (um anestésico local; ver Cap. 10) antes de inserir um cateter intravenoso (que ele esconde cuidadosamente de Matthew até o último momento). Através do cateter, o Dr. Snow administra uma infusão de sulfato de morfina (um opióide; ver Cap. 16) para produzir analgesia.
- 7h30: O Dr. Snow induz rapidamente a anestesia com um bolo intravenoso de 60 mg (3 mg/kg) de tiopental (um barbitúrico; ver Cap. 11). Em 45 segundos, Matthew está em estado de anestesia profunda. O médico acrescenta uma dose intravenosa de succinilcolina (um relaxante muscular despolarizante; ver Cap. 8) para facilitar a entubação e inicia respiração artificial.
- 7h32: Uma mistura de anestésicos gerais inalatórios, contendo isoflurano a 2%, óxido nitroso a 50% e oxigênio a 48%, é administrada por meio do ventilador para manter a anestesia.
- 7h50: Matthew não responde, nem por movimento nem por aumento do tônus simpático (p. ex., aumento da freqüência cardíaca, aumento da pressão arterial), à primeira incisão cirúrgica.
- 8h20: O Dr. Snow nota sobressaltado que o pulso de Matthew caiu para 55 e a pressão arterial para 85/45. Autocensurando-se por ter esquecido de diminuir a pressão parcial inspirada do anestésico quando sua pressão parcial no sangue venoso misto aumentou, ele reduz o nível de isoflurano inspirado para 0,8% enquanto mantém o nível de óxido nitroso em 50%. O pulso e a pressão arterial de Matthew voltam ao normal em 15 minutos.
- 12h35: Após uma longa cirurgia, o Dr. Snow interrompe a administração de isoflurano e óxido nitroso e passa a administrar oxigênio puro durante alguns minutos.
- 12h45: Em menos de 10 minutos, Matthew está respirando espontaneamente e pode responder a perguntas, embora ainda esteja um pouco atordoado. Os pais de Matthew estão aliviados por vê-lo desperto e alerta após mais de 5 horas de anestesia.

QUESTÕES

- **1.** O que determina a taxa de indução e recuperação da anestesia? Quais as diferenças entre crianças e adultos?
- **2.** Por que é necessário reduzir a pressão parcial inspirada de isoflurano alguns minutos após o início do procedimento (o que inicialmente o Dr. Snow esqueceu)?
- **3.** Quais são as vantagens de usar uma mistura de dois anestésicos (nesse exemplo, óxido nitroso e isoflurano) em vez de apenas um deles?
- **4.** Por que o Dr. Snow administrou oxigênio puro durante alguns minutos após a interrupção do anestésico?

FARMACODINÂMICA DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

Os anestésicos gerais são bem distribuídos em todas as partes do corpo, havendo maior concentração no tecido adiposo. O SNC é o principal local de ação dos anestésicos. O mais provável é que a perda da consciência e a amnésia sejam decorrentes da ação supra-espinhal (isto é, no tronco encefálico, mesencéfalo e córtex cerebral), e a imobilidade em resposta a estímulos nocivos seja causada por depressão das vias sensoriais e motoras supra-espinhais e espinhais. Os anestésicos gerais agem de forma diferente nas diversas partes do SNC, dando origem aos estádios clássicos observados com o aprofundamento do plano anestésico (Fig. 15.1).

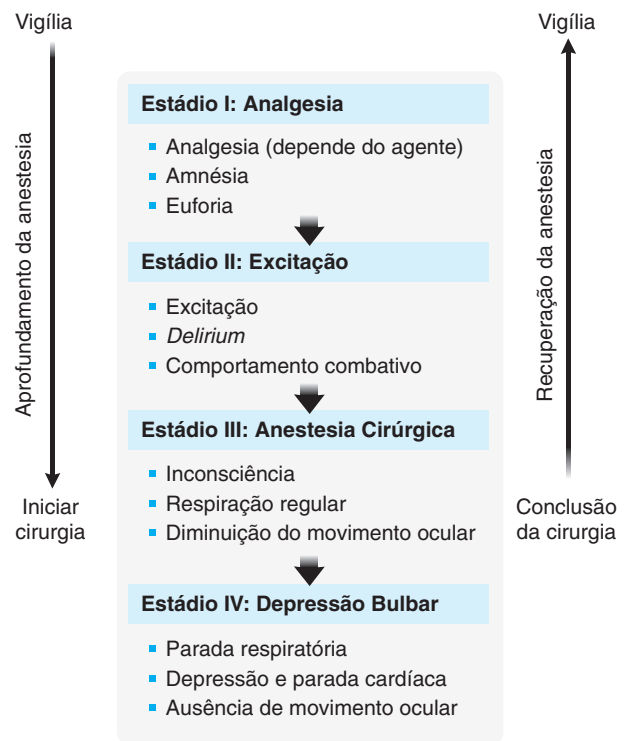



Fig. 15.1 Os estádios da anestesia. O estado de aprofundamento da anestesia pode ser dividido em quatro estádios, baseados em observações com o éter dietílico. A analgesia do estádio I é variável e depende do anestésico específico. Com indução rápida, o paciente passa rapidamente pela indesejável fase de "excitação" (estádio II). A cirurgia geralmente é realizada no estádio III. O anestesiologista deve ter cuidado para evitar o estádio IV, que começa com parada respiratória. A parada cardíaca ocorre mais tarde no estádio IV. Durante a recuperação da anestesia, o paciente passa por esses estádios na ordem inversa.

A CONCENTRAÇÃO ALVEOLAR MÍNIMA (CAM)

O anestesiologista, para controlar a profundidade da anestesia, deve regular com muita precisão o nível de anestésico no SNC. Esse nível é indicado pela pressão parcial do anestésico no SNC, também chamada de **pressão parcial no SNC**, P_{SNC}. (Ver no Boxe 15.1 uma análise das pressões parciais comparadas às concentrações e, no Apêndice A, um glossário de abreviaturas e símbolos.) O anestesiologista mantém a P_{SNC} dentro da faixa desejada variando a **pressão parcial inspirada**, P_I. Como não é possível monitorar diretamente a P_{SNC}, costuma-se calculá-la a partir da **pressão parcial alveolar**, P_{alv}. A pressão parcial alveolar é útil como substituta da P_{SNC}, porque a P_{SNC} acompanha a P_{alv} com apenas um pequeno retardo (ver adiante). A P_{alv} pode ser medida diretamente como a pressão parcial do anestésico no gás expirado final, quando o espaço morto não contribui mais para o gás expirado.

A pressão parcial alveolar que resulta na anestesia mais leve possível é denominada **concentração alveolar mínima** (CAM). Especificamente, a CAM é a pressão parcial alveolar que extingue o movimento em resposta a uma incisão cirúrgica em 50% dos pacientes. A potência de um anestésico está inversamente relacionada à sua CAM. Se a CAM é pequena, a potência é alta, e uma pressão parcial relativamente baixa será suficiente para causar anestesia. Por exemplo, o **isoflurano**

BOXE 15.1 Pressão Parcial *Versus* Concentração

A **pressão parcial** do gás A em uma mistura de gases é a parte da pressão total representada pelo gás A. Nos gases ideais, a pressão parcial do gás A é calculada multiplicando-se a pressão total pela fração molar de A na mistura (isto é, a fração de moléculas na mistura representada pelo gás A). A concentração de gás A na mistura ($[A]_{mistura}$) é o número de moles de gás A (n_A) dividido pelo volume (V); $[A]$ mistura também pode ser calculada pela equação do gás ideal dividindo-se a pressão parcial do gás A (P_A) pela temperatura (T) e a constante universal dos gases (R).

$$[A]_{mistura} = n_A/V = P_A/RT$$

Os anestésicos inalatórios dissolvem-se nos tecidos do corpo, como o sangue e o encéfalo. A pressão parcial de um gás dissolvido em um líquido é igual à pressão parcial do gás livre em equilíbrio com aquele líquido. No caso dos gases, as pressões parciais são convenientes porque as pressões parciais em todos os compartimentos são iguais em equilíbrio. Isso é verdade, não importa se os compartimentos contêm o gás na forma gasosa (alvéolos) ou dissolvida (tecidos). Em contrapartida, as concentrações nos diferentes compartimentos não serão iguais em equilíbrio. Para converter a pressão parcial de um gás dissolvido em sua concentração no solvente, a pressão parcial é multiplicada por uma medida da solubilidade conhecida como **coeficiente de partição solvente/gás**.

— que tem uma CAM de 0,0114 atm — é muito mais potente do que o **óxido nitroso** — que tem uma CAM de 1,01 atm (Quadro 15.1).

ÍNDICES TERAPÊUTICOS E ANALGÉSICOS

A abolição da resposta a estímulos muito nocivos, como a entubação endotraqueal, requer uma pressão parcial de anestésico maior do que a necessária para a perda de resposta a uma incisão cirúrgica (Fig. 15.2). Pressões parciais ainda maiores de anestésico causam depressão bulbar. Em geral, porém, os anestésicos têm **curvas dose-resposta** íngremes e baixos índices terapêuticos, definidos como a razão entre a $\mathbf{DL_{50}}$ (a pressão parcial que é letal em 50% das pessoas) e a CAM (que é análoga à DE_{50}; ver Cap. 2). Além disso, a variabilidade de resposta dos pacientes a uma determinada dose de anestésico é pequena. Portanto, em todos os pacientes, os níveis de anestésico que causam parada respiratória e cardíaca não são muito maiores do que os níveis que causam anestesia geral. Também deve ser notado que não existem antagonistas farmacológicos dos anestésicos gerais para neutralizar níveis acidentalmente altos do anestésico. Embora essas desvantagens sejam parcialmente compensadas pela capacidade de controlar a P_{SNC} através do controle da P_I, a combinação de baixo índice terapêutico e ausência de antagonista significa que os anestésicos são fármacos perigosos que exigem treinamento especializado para administração apropriada e segura.

O alívio da dor (analgesia) pode ou não ocorrer com uma pressão parcial menor do que a necessária para anestesia cirúrgica. A pressão parcial em que 50% das pessoas perdem a nocicepção é a PA_{50} (pressão parcial que provoca analgesia em 50% dos pacientes), e o **índice analgésico** é a razão entre CAM e PA_{50}. Um índice analgésico alto significa que a analgesia é induzida em uma pressão parcial de anestésico muito menor do que a necessária para anestesia cirúrgica. Por exemplo, o óxido nitroso tem um alto índice analgésico e é um bom analgésico, ao passo que o **halotano** tem baixo índice analgésico e é um analgésico insatisfatório.

A REGRA DE MEYER-OVERTON

A potência de um anestésico pode ser prevista a partir de suas características físico-químicas. O previsor mais fidedigno foi a solubilidade do anestésico em azeite de oliva (ou em outro solvente lipofílico, como o octanol), indicado pelo **coeficiente de partição óleo/gás, λ(óleo/gás)** (Boxe 15.2). Especificamente, *a potência de um anestésico é diretamente proporcional à sua lipossolubilidade*. Ou seja, *quando o λ(óleo/gás) aumenta, a CAM diminui*.

A relação entre CAM e λ(óleo/gás) é tal que a CAM multiplicada pelo λ(óleo/gás) é quase constante, seja qual for a identidade do anestésico. Como a multiplicação do coeficiente de partição pela pressão parcial determina a concentração do anestésico (Boxe 15.2), isso equivale a dizer que, em CAM igual a 1, a concentração do anestésico em um solvente lipofílico (como o azeite de oliva) é quase constante para todos os anestésicos. Assim, a CAM, que varia com a identidade do anestésico, é, na verdade, a pressão parcial necessária para obter uma concentração específica do anestésico em um meio lipofílico, como as duplas camadas lipídicas no SNC. Essa correlação,

QUADRO 15.1 Propriedades dos Anestésicos Inalados

		COEFICIENTES DE PARTIÇÃO SOLVENTE/GÁS		CONCENTRAÇÃO EM ÓLEO A 1 CAM
ANESTÉSICO	CAM (atm)	λ(óleo/gás) ($L_{gás}$ L_{tecido}^{-1} atm^{-1})	λ(sangue/gás) ($L_{gás}$ L_{tecido}^{-1} atm^{-1})	λ(óleo/gás) × CAM ($L_{gás}$ L_{tecido}^{-1} atm^{-1})
Óxido nitroso	1,01	1,4	0,47	1,4
Desflurano	0,06	19	0,45	1,1
Sevoflurano	0,02	51	0,65	1,0
Éter dietílico	0,019	65	12	1,2
Enflurano	0,0168	98	1,8	1,6
Isoflurano	0,0114	98	1,4	1,1
Halotano	0,0077	224	2,3	1,7

Os anestésicos inalatórios usados com freqüência são listados em ordem crescente de potência (ou decrescente de CAM). Também são listados os importantes coeficientes de partição solvente/gás λ(óleo/gás) e λ(sangue/gás). O λ(óleo/gás) define a potência do anestésico (quanto maior, mais potente), ao passo que o λ(sangue/gás) define a taxa de indução e recuperação da anestesia (quanto menor, mais rápido). O produto do λ(óleo/gás) pela CAM para esses anestésicos tem um valor bastante constante de 1,3 $L_{gás}$ L_{tecido}^{-1} (com um desvio padrão de 0,27). Isso é uma ilustração da Regra de Meyer-Overton; outra ilustração da regra é mostrada na Fig. 15.3. Observe também a tendência geral de anestésicos com maior λ(óleo/gás) apresentarem maior λ(sangue/gás); isso significa que freqüentemente há um equilíbrio entre potência e velocidade de indução dos anestésicos inalatórios. As estruturas desses agentes são mostradas na Fig. 15.14.

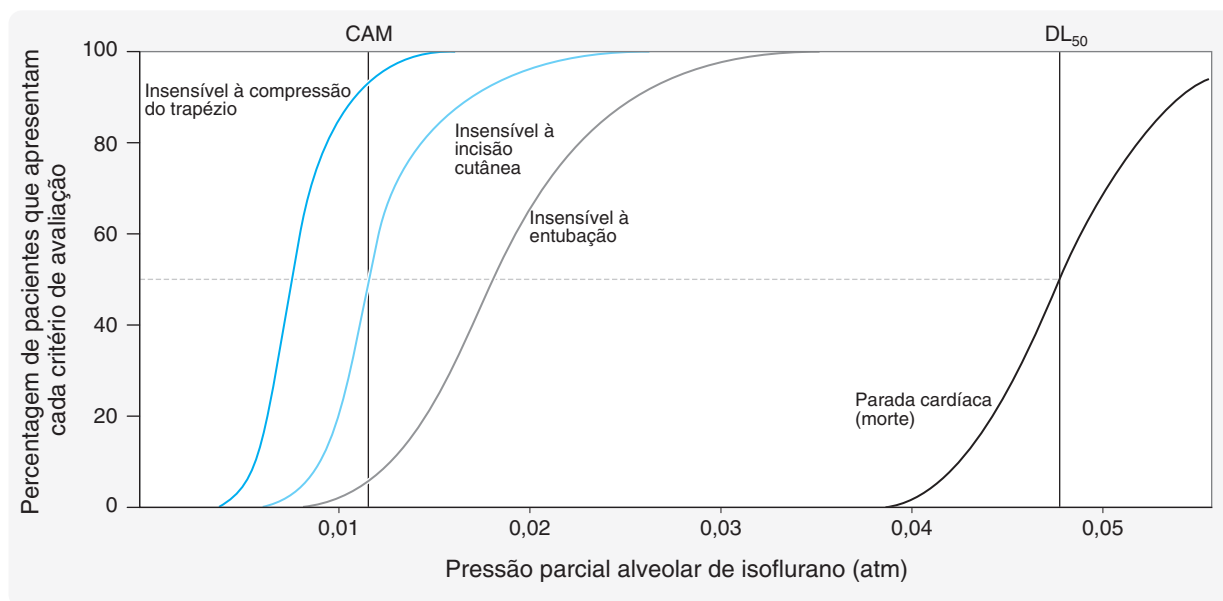



Fig. 15.2 Curvas de dose-resposta do isoflurano para vários critérios de avaliação. Essas curvas indicam a percentagem de pacientes que apresentam os critérios de avaliação de insensibilidade a um conjunto de estímulos e de parada cardíaca à medida que aumenta a pressão parcial alveolar do isoflurano. Observe que as curvas de dose-resposta são muito íngremes, sobretudo com estímulos leves, e que são necessárias pressões parciais maiores para que não haja resposta a estímulos mais fortes. No exemplo mostrado, a ausência de resposta à entubação em 50% dos pacientes requer quase 0,02 atm de isoflurano, ao passo que a ausência de resposta à compressão do músculo trapézio requer apenas 0,008 atm. A CAM é definida como a pressão parcial alveolar em que 50% dos pacientes não respondem à incisão da pele. O índice terapêutico é definido como a DL_{50} dividida pela CAM. A curva teórica da parada cardíaca é derivada de um conhecido índice terapêutico de aproximadamente 4 para o isoflurano. Por conseguinte, o anestesiologista deve monitorar com cuidado cada paciente para alcançar o efeito desejado e evitar a depressão cardíaca.

conhecida como **Regra de Meyer-Overton**, admite no mínimo cinco ordens de magnitude da potência anestésica (Fig. 15.3). A constante que representa a concentração de anestésico em CAM igual a 1 é 1,3 L de gás por litro de óleo ($L_{gás}/L_{óleo}$), ou 0,05 M após divisão pelo volume de um mole (ver Boxe 15.2). Assim, caso se conheça o coeficiente de partição óleo/gás de um anestésico, é possível estimar sua CAM a partir da seguinte equação (ver também Quadro 15.1):

$$\text{CAM} \approx 1{,}3/\lambda(\text{óleo/gás}) \qquad \text{Equação 15.1}$$

FARMACOCINÉTICA DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

O modelo cardiopulmonar da **absorção** de anestésico dos alvéolos para a circulação e da **distribuição** do anestésico da circulação para os tecidos permite determinar a velocidade de aumento da pressão parcial do anestésico no SNC. O anestesiologista deve circular no pequeno espaço entre permitir que um paciente desperte e causar depressão bulbar, prevendo os efeitos de várias respostas fisiológicas e doenças sobre a profundidade da anestesia. Por exemplo, o conhecimento das características de distribuição dos anestésicos permitiu que o Dr. Snow respondesse apropriadamente à hipotensão de Matthew mediante redução da P_I do isoflurano sem que houvesse correção excessiva, que levaria o paciente a despertar.

O anestesiologista também deve conhecer as diferentes farmacocinéticas dos anestésicos. As características farmacocinéticas de um anestésico geral ideal seriam tais que o anestésico proporcionaria indução rápida e agradável de anestesia cirúrgica, seguida por recuperação suave e rápida para um estado completamente funcional e consciente. A farmacocinética de agentes individuais é discutida adiante; esta seção analisa os princípios gerais do **modelo de absorção**, que usa a fisiologia respiratória e cardiovascular básica para prever a farmacocinética dos anestésicos inalados. Como discutido adiante, o modelo de absorção depende de cálculo

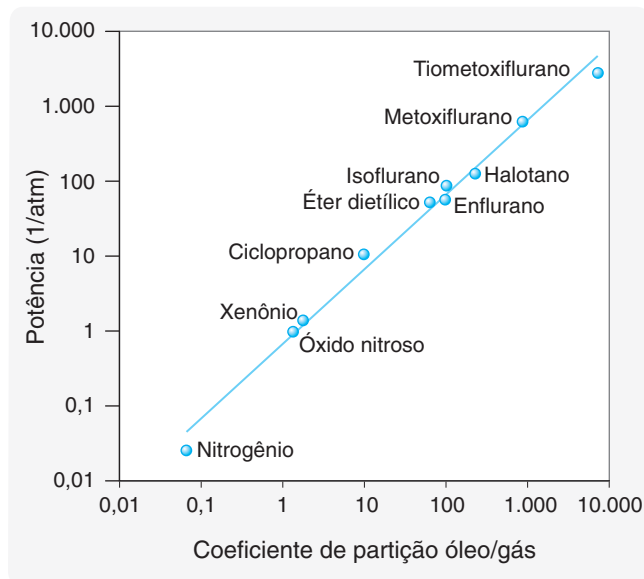



Fig. 15.3 A Regra de Meyer-Overton. As moléculas com um maior coeficiente de partição óleo/gás [λ(óleo/gás)] são anestésicos gerais mais potentes. Este gráfico log-log mostra a correlação muito estreita entre lipossolubilidade, λ(óleo/gás), e a potência do anestésico em cinco ordens de magnitude. Observe que mesmo gases como xenônio e nitrogênio podem agir como anestésicos gerais quando respirados em pressões parciais suficientemente altas. A equação que descreve a linha é: Potência = λ(óleo/gás)/1,3. Lembre-se de que Potência = 1/CAM.

BOXE 15.2 Coeficientes de Partição

O **coeficiente de partição solvente/gás**, **λ(solvente/gás)**, define a solubilidade de um gás em um solvente ou, em outras palavras, como o gás é "distribuído" entre o estado gasoso e a solução. Mais especificamente, o λ(solvente/gás) é a razão entre a quantidade de gás dissolvido em um determinado volume de solvente e a quantidade de gás livre que ocuparia o mesmo volume, em condições de temperatura (25°C) e pressão (1,0 atm) padronizadas (CNTP). O solvente pode ser azeite de oliva, sangue ou tecido encefálico, por exemplo.

As quantidades dissolvidas de gás costumam ser fornecidas não em termos de moles, mas em termos do volume que o gás ocuparia em CNTP no estado gasoso. Lembre-se de que para converter moles em litros em CNTP, multiplica-se pelo volume de um mole de gás a 25°C e 1,0 atm (isto é, por 24,5 L/mol). Assim, o λ(solvente/gás) é o número de litros de gás que serão dissolvidos em um litro de solvente por atmosfera de pressão parcial. [Observe que as unidades do λ(solvente/gás) são $L_{gás}\ L_{solvente}^{-1}\ atm^{-1}$, ou apenas atm^{-1}.]

Para um determinado solvente, um gás com um maior λ(solvente/gás) é mais solúvel naquele solvente. Por exemplo, o éter dietílico tem um λ(sangue/gás) aproximado de 12 $L_{éter\ dietílico}\ L_{sangue}^{-1}\ atm^{-1}$, portanto o éter dietílico é relativamente solúvel no sangue. Por outro lado, o óxido nitroso tem um λ(sangue/gás) aproximado de 0,47 $L_{óxido\ nitroso}\ L_{sangue}^{-1}\ atm^{-1}$, assim o óxido nitroso é relativamente insolúvel no sangue (ver exemplos no Quadro 15.1 e na Fig. 15.8).

Da mesma forma, um gás pode ter diferentes solubilidades em diferentes solventes. Os solventes ou tecidos em que um gás tem um grande coeficiente de partição (alta solubilidade) dissolvem grandes quantidades do gás a uma determinada pressão parcial, resultando em alta concentração do gás naquele solvente ou tecido. Assim, é preciso transferir grandes quantidades de gás para que haja mudança significativa da pressão parcial. Em contrapartida, os solventes ou tecidos em que um gás tem pequeno coeficiente de partição (baixa solubilidade) dissolvem apenas pequenas quantidades do gás a uma determinada pressão parcial. Nesse caso, a transferência de uma pequena quantidade do gás modificará bastante a pressão parcial (Fig. 15.8).

A qualquer pressão parcial, a lei de Henry para soluções diluídas permite calcular a concentração do gás A em um solvente ($[A]_{solução}$) a partir do λ(solvente/gás). A pressão parcial é multiplicada pelo coeficiente de partição para calcular a concentração em termos de $L_{gás}$ por $L_{solvente}$. O resultado é dividido pelo volume de um mole de gás a 25°C a 1,0 atm (24,5 L/mol) para calcular a concentração molar.

$$[A]_{solução} = P_{solvente} \times \lambda(\text{solvente/gás})\ \{\text{em termos de } L_{gás}/L_{solvente}\}$$
$$= P_{solvente} \times \lambda(\text{solvente/gás})/(24{,}5\ L/mol)\ \{\text{em termos de } mol_{gás}/L_{solvente}\}$$

Por exemplo, como o λ(sangue/gás) do óxido nitroso é 0,47 $L_{óxido\ nitroso}\ L_{sangue}^{-1}\ atm^{-1}$, se a pressão parcial do óxido nitroso no sangue for de 0,50 atm, a concentração é de 0,50 atm × 0,47 $L_{óxido\ nitroso}\ L_{sangue}^{-1}\ atm^{-1}$ = 0,24 $L_{óxido\ nitroso}\ L_{sangue}^{-1}\ atm^{-1}$ ou 9,6 mM (após dividir por 24,5 L/mol). Deve-se observar também que a duplicação da pressão parcial duplica a concentração.

Um coeficiente de partição também pode ser definido para a distribuição de um gás entre dois solventes. Por exemplo, o coeficiente de partição tecido/sangue, λ(tecido/sangue), é a razão entre a concentração molar de gás no tecido ($[A]_{tecido}$) e a concentração molar de gás no sangue ($[A]_{sangue}$) em equilíbrio (observe que esse coeficiente não tem unidade). A partir da equação prévia que definiu concentração e do fato de que as pressões parciais são iguais em equilíbrio, conclui-se que

$$\lambda(\text{tecido/gás}) = [A]_{tecido}/[A]_{sangue}$$
$$= \lambda(\text{tecido/gás})/\lambda(\text{sangue/gás})$$

do tempo necessário para o equilíbrio das pressões parciais do anestésico nos tecidos com a pressão parcial inspirada do anestésico.

CONCEITOS DE FISIOLOGIA RESPIRATÓRIA

Equilíbrio Local

Durante a anestesia geral, o paciente respira, espontaneamente ou através de um ventilador, um anestésico ou uma mistura de anestésicos junto com oxigênio e/ou ar normal. Quando o gás anestésico chega aos alvéolos, deve difundir-se através do epitélio respiratório para o leito capilar alveolar. De acordo com a lei de Fick, a taxa de difusão do gás através de uma lâmina de tecido segundo seu gradiente de pressão parcial é proporcional à área do tecido e à diferença de pressão parcial entre os dois lados e inversamente proporcional à espessura da lâmina:

$$\text{Taxa de difusão} = D \times (A/l) \times \Delta P \qquad \text{Equação 15.2}$$

onde D = constante de difusão; A = área de superfície; l = espessura; ΔP = diferença de pressão parcial.

Um princípio evidente a partir da Lei de Fick é que o equilíbrio da pressão parcial do gás, e não sua concentração, determina a forma de equilíbrio através de uma lâmina. Assim, em equilíbrio (isto é, quando a taxa final de difusão é igual a zero), a pressão parcial nos dois compartimentos é igual, embora a concentração nos dois compartimentos possa ser diferente.

Com sua enorme área de superfície alveolar (~75 m^2, ou quase metade de uma quadra de tênis) e epitélio fino (~0,3 μm, que é menor do que 1/20 do diâmetro de uma hemácia), o pulmão otimiza a velocidade de difusão do gás. Conseqüentemente, a pressão parcial alveolar P_{alv} e a pressão parcial arterial sistêmica P_{art} são quase sempre iguais. (Em indivíduos normais, pequenos graus de transferência fisiológica mantêm a P_{art} um pouco abaixo da P_{alv}.) Usando os pulmões como sistema de absorção dos anestésicos inalatórios, os anestesiologistas tiram vantagem do sistema usado pelo corpo para absorção de oxigênio.

Da mesma forma, os leitos capilares teciduais desenvolveram-se para distribuir oxigênio rapidamente para todas as células do corpo. As distâncias entre as arteríolas são pequenas, e as vias de difusão são da ordem de uma célula de diâmetro. Conseqüentemente, a pressão parcial arterial de um anestésico geral pode equilibrar-se completamente com os tecidos no

tempo necessário para que o sangue atravesse o leito capilar. Da mesma forma, a pressão parcial nas vênulas pós-capilares $P_{vênula}$ é igual à pressão parcial no tecido P_{tecido}.

Outra forma de enunciar a conclusão acima é que *a transferência de anestésico nos pulmões e nos tecidos é limitada pela perfusão, e não pela difusão*. Como a perfusão limita a taxa, o aumento da taxa de difusão (por ex., usando um anestésico de menor peso molecular) não aumentará, por si só, a taxa de indução da anestesia.

Equilíbrio Global

Se um anestésico for inspirado por um período suficiente, haverá equilíbrio com a mesma pressão parcial (igual à P_I) em todos os compartimentos do corpo. Esse equilíbrio global pode ser dividido em uma série de equilíbrios de pressão parcial entre cada compartimento sucessivo e o influxo de anestésico. No caso dos tecidos, o fluxo que chega é o fluxo sangüíneo arterial, com pressão parcial quase igual à P_{alv}. No caso dos alvéolos, o fluxo de chegada é a ventilação alveolar com pressão parcial P_I.

A **constante de tempo** τ descreve a velocidade com que a pressão parcial em um compartimento aproxima-se da pressão no fluxo de entrada. Especificamente, τ é o tempo necessário para que se alcance 63% do equilíbrio. A constante de tempo é conveniente porque pode ser calculada dividindo-se a **capacidade volumétrica** do compartimento (em relação ao meio de distribuição; ver adiante) pela **taxa de fluxo**. Em outras palavras, quando um volume de fluxo igual à capacidade de um compartimento atravessou aquele compartimento, a pressão parcial do anestésico no compartimento (isto é, nos tecidos ou alvéolos) será correspondente a 63% da pressão parcial no fluxo de entrada (isto é, no fluxo sangüíneo arterial ou ventilação alveolar, respectivamente). O equilíbrio é de 95% após três constantes de tempo.

$$\tau = \text{Capacidade Volumétrica/Taxa de Fluxo} \qquad \text{Equação 15.3}$$

$$P_{compartimento} = P_{fluxo}\,[1 - e^{-(t/\tau)}] \qquad \text{Equação 15.4}$$

onde t = tempo decorrido.

Essas equações descrevem o que deve ter sentido intuitivo: o equilíbrio entre a pressão parcial do compartimento e o fluxo de entrada ocorre mais rapidamente (isto é, a constante de tempo é menor) quando o influxo é maior ou quando a capacidade do compartimento é menor.

O MODELO DE ABSORÇÃO

Para simplificar, o modelo de absorção e distribuição de anestésico organiza os tecidos do corpo em grupos com base em características semelhantes. Cada grupo pode ser comparado a um recipiente que tem uma capacidade específica para anestésico e um nível específico de fluxo sangüíneo que distribui o anestésico. Uma aproximação adequada reúne os tecidos em três compartimentos principais que são perfundidos em paralelo (Fig. 15.4). O **grupo ricamente vascularizado (GRV)**, formado pelo SNC e pelas vísceras, tem baixa capacidade e alto fluxo. O **grupo muscular (GM)**, formado pelos músculos e pela pele, tem alta capacidade e fluxo moderado. O **grupo adiposo (GA)** tem capacidade muito alta e baixo fluxo. (Há um quarto grupo, o **grupo pouco vascularizado [GPV]**, formado por ossos, cartilagens e ligamentos, cujo fluxo e capacidade são desprezíveis e cuja omissão não afeta muito o modelo.)

A taxa de aumento da pressão parcial no GRV (P_{GRV}) é muito importante porque esse grupo inclui o SNC. O equilíbrio geral da P_{GRV} com a pressão parcial inspirada ocorre em duas etapas, e qualquer uma delas pode limitar a taxa. Primeiro, há equilíbrio das pressões alveolar e parcial inspirada (P_{alv} iguala-se à P_I, ou $P_{alv} \rightarrow P_I$). Na segunda etapa, a P_{GRV} (e especificamente P_{SNC}) equilibra-se com a pressão parcial arterial (que é basicamente igual à pressão parcial alveolar) ($P_{GRV} \rightarrow P_{art}$). A discussão agora analisará a constante de tempo para cada uma dessas etapas e definirá as condições em que uma ou outra limita a taxa.

Equilíbrio entre a Pressão Parcial Alveolar e a Pressão Parcial Inspirada

O equilíbrio entre a P_{alv} e a P_I é conceitualmente a primeira etapa do equilíbrio da P_{GRV} com a P_I. Durante a indução da anestesia, a P_{GRV} nunca pode ser maior do que a P_{alv}; se a P_{alv} aumentar lentamente, o mesmo deve ocorrer com a P_{GRV}.

Para calcular a constante de tempo para a aproximação de P_{alv} à P_I, $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$, é preciso definir a taxa de fluxo e a capacidade volumétrica. O meio de administração é o gás livre que chega através das vias aéreas, e o compartimento é formado pelo pulmão e alvéolos. A capacidade volumétrica é simplesmente o volume de gás que permanece nos pulmões após expiração normal ou a **capacidade residual funcional** (CRF, em geral ~3 L em um adulto médio). Suponha inicialmente que o único componente da taxa de fluxo seja a freqüência de **ventilação alveolar**, que administra o anestésico (V_{alv} = {Volume Corrente – Espaço Morto} × Freqüência Respiratória; em um adulto médio, V_{alv} = {0,5 L – 0,125 L} × 16 min^{-1} ≈ 6 L/min). Então, como

$$\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\} = \text{CRF}/V_{alv} \qquad \text{Equação 15.5}$$

um valor típico de $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ é 3 L/6 L/min, ou 0,5 min — seja qual for o gás específico inalado. Em crianças, tanto o aumento da taxa de ventilação alveolar quanto a diminuição da CRF (pulmões menores) tendem a reduzir a constante de tempo e acelerar o equilíbrio entre a pressão parcial alveolar e a pressão parcial inspirada.

A suposição até esse ponto foi de que não há absorção de anestésico pela corrente sangüínea, como ocorreria se a solubilidade do anestésico no sangue fosse igual a zero. Na prática, ao mesmo tempo em que o anestésico é levado aos alvéolos pela ventilação alveolar, também é removido dos alvéolos por difusão para a corrente sangüínea. O equilíbrio entre administração e retirada é análogo ao acréscimo de água a um balde furado (Fig. 15.5). O nível de água no balde (que representa a pressão parcial alveolar) é determinado pela taxa de acréscimo de água (ventilação-minuto) e pelo tamanho do furo (a velocidade de absorção do anestésico pela corrente sangüínea). O aumento da administração de anestésico (por exemplo, mediante elevação da freqüência ventilatória ou da pressão parcial inspirada) aumenta a pressão parcial alveolar do gás, assim como o acréscimo mais rápido de água aumenta o nível de água no balde. Ao contrário, o aumento da remoção do anestésico (por exemplo, aumentando a taxa de perfusão ou usando um anestésico mais solúvel no sangue) diminui a pressão parcial alveolar do gás; isso é análogo ao aumento do vazamento no balde. Assim, a absorção de anestésico nos alvéolos pela corrente sangüínea é um componente negativo para o fluxo (isto é, um fluxo de saída dos pulmões), o que torna a constante de tempo maior do que o caso teórico em que $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ é igual à CRF dividida pela V_{alv}.

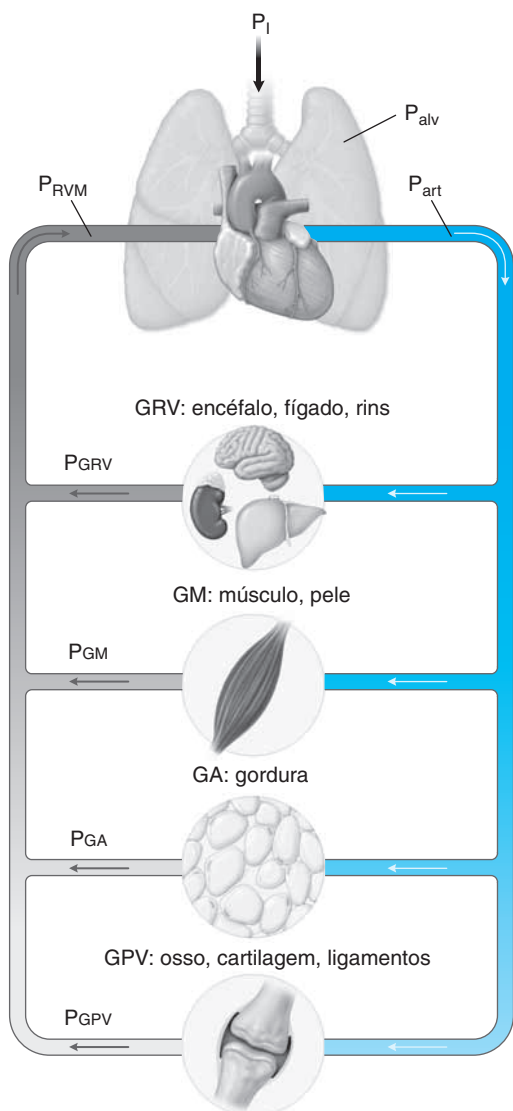
A magnitude do aumento da constante de tempo em comparação com o caso limitante depende da taxa de absorção do anestésico pelo sangue, sendo a maior $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ resultante da maior absorção. Caso se conheça o débito cardíaco (isto é, o volume de sangue bombeado pelo coração em um minuto) e o

Grupo tecidual	% Débito cardíaco	% Peso corporal	Cap. vol. para N_2O à P_{alv} = 0,8 atm	Cap. vol. para halotano à P_{alv} = 0,8 atm
GRV	75%	9%	2,6 L	0,30 L
GM	18%	50%	16 L	3,0 L
GA	5,5%	19%	12 L	17 L
GPV	1,5%	22%	7,0 L	1,3 L

Fig. 15.4 Distribuição do débito cardíaco e da capacidade volumétrica para anestésicos gerais entre os principais compartimentos teciduais. Os tecidos do corpo podem ser divididos em quatro grupos de acordo com o nível de perfusão e a capacidade de absorver o anestésico. Estes incluem o Grupo Ricamente Vascularizado (GRV), o Grupo Muscular (GM), o Grupo Adiposo (GA) e o Grupo Pouco Vascularizado (GPV). (Em geral, a contribuição do GPV é ignorada na maioria dos modelos farmacocinéticos de anestesia.) O GRV, que contém os órgãos internos, inclusive o encéfalo, representa uma pequena percentagem do peso corporal total (9%), tem a menor capacidade para anestésico e recebe a maior parte do débito cardíaco (75%). A alta perfusão e a baixa capacidade permitem o rápido equilíbrio entre a P_{GRV} e a P_{art}. Além disso, o GRV é o que mais contribui para a pressão parcial do retorno venoso misto P_{RVM}, que é igual a (0,75 P_{GRV} + 0,18 P_{GM} + 0,055 P_{GA} + 0,015 P_{GPV}).

valor da diferença instantânea entre a pressão parcial na artéria pulmonar (que é igual à pressão parcial sistêmica do retorno venoso misto, P_{RVM}) e a pressão parcial venosa pulmonar (que é igual à pressão parcial arterial sistêmica, P_{art}), pode-se calcular a taxa de absorção de um gás nos alvéolos:

$$\text{Taxa de absorção \{em } L_{gás}/\text{min\}} = \lambda(\text{sangue/gás}) \times (P_{art} - P_{RVM}) \times DC \qquad \text{Equação 15.6}$$

onde DC = débito cardíaco em litros de sangue por minuto. A Equação 15.7 é deduzida da Equação 15.6 porque a concentração de anestésico $[A]_{sangue}$ é igual a λ(sangue/gás) $\times$ P_{sangue} (ver Boxe 15.2):

$$\text{Taxa de absorção} = ([A]_{art} - [A]_{RVM}) \times DC \qquad \text{Equação 15.7}$$

Se algum componente dessas equações aproximar-se de zero, a taxa de absorção torna-se pequena e a administração de anestésico por ventilação aproxima a pressão parcial alveolar da pressão parcial inspirada. Em outras palavras, o equilíbrio entre a pressão parcial alveolar e a pressão parcial inspirada é mais rápido (isto é, $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ é menor) quando há menor solubilidade do anestésico no sangue [menor λ(sangue/gás)], menor débito cardíaco ou menor diferença entre a pressão parcial arterial (~alveolar) e venosa.

Equilíbrio entre a Pressão Parcial nos Tecidos e a Pressão Parcial Alveolar

Além do equilíbrio entre a P_{alv} e a P_I, deve haver equilíbrio entre a P_{tecido} e a P_{art} (que é quase igual à P_{alv}) para que haja equilíbrio entre a P_{tecido} e a P_I. As alterações da P_{alv} são transmitidas rapidamente às arteríolas sistêmicas, porque o equilíbrio através do epitélio pulmonar é rápido e o tempo de circulação das veias pulmonares até os capilares teciduais costuma ser menor do que 10 segundos. Assim, a constante de tempo para o equilíbrio

Fig. 15.5 Determinantes da pressão parcial alveolar de um anestésico inalatório. A pressão parcial alveolar, representada pela profundidade do líquido no balde, resulta do equilíbrio entre a administração por ventilação e a remoção pela absorção na corrente sangüínea. O aumento da administração de anestésico, que resulta em aumento da ventilação ou aumento da pressão parcial inspirada do anestésico, eleva a P_{alv}. Em contrapartida, o aumento da absorção pela corrente sangüínea, causado por um grande λ(sangue/gás) ou aumento do débito cardíaco, reduz a P_{alv}.

entre P_{tecido} e P_{alv} pode ser aproximada como a constante de tempo para o equilíbrio entre P_{tecido} e P_{art}. Para calcular a constante de tempo $\tau\{P_{tecidual} \rightarrow P_{art}\}$, é preciso definir a capacidade do compartimento e a taxa de fluxo do meio de administração. A taxa de fluxo é simplesmente a taxa de perfusão sangüínea do tecido. É preciso lembrar que a capacidade é uma capacidade volumétrica relativa ao meio de administração. Especificamente, *a capacidade é o volume de que o tecido necessitaria para conter todo seu gás se a solubilidade do gás no tecido fosse igual àquela no sangue*. (Essa definição é semelhante à do volume de distribuição de um fármaco; ver Cap. 3):

$$\text{Capacidade Volumétrica Relativa do Tecido} = ([A]_{tecido} \times Vol_{tecido})/[A]_{sangue} \quad \text{Equação 15.8}$$

onde Vol_{tecido} é o volume de tecido. A Equação 15.9 é deduzida da Equação 15.8 porque $[A]_{tecido}/[A]_{sangue}$ em equilíbrio é igual a λ(tecido/sangue) (ver Boxe 15.2):

$$\text{Capacidade Volumétrica Relativa do Tecido} = \lambda(\text{tecido/sangue}) \times Vol_{tecido} \quad \text{Equação 15.9}$$

Então, usando a Equação 15.3, podemos escrever

$$\tau\{P_{tecido} \rightarrow P_{art}\} \approx \tau\{P_{tecido} \rightarrow P_{alv}\} = \text{Cap. Vol. Relativa do Tecido}/Q_{tecido} \quad \text{Equação 15.10}$$

$$\tau\{P_{tecido} \rightarrow P_{art}\} = \lambda(\text{tecido/sangue}) \times Vol_{tecido}/Q_{tecido} \quad \text{Equação 15.11}$$

onde Q_{tecido} é a perfusão tecidual em L/min.

Os grupos teciduais diferem muito no que se refere à capacidade para anestésico e às constantes de tempo para seu equilíbrio com a pressão parcial arterial (e, portanto, alveolar). Com um pequeno λ(tecido/sangue) (Quadro 15.2) e um pequeno volume (~ 6 L), o GRV tem baixa capacidade para anestésico. A combinação de baixa capacidade e elevado fluxo sangüíneo (75% do débito cardíaco) resulta em uma constante de tempo de equilíbrio muito curta ($\tau\{P_{GRV} \rightarrow P_{alv}\}$) no GRV. Com um λ(tecido/sangue) ligeiramente maior, um volume muito maior (~33 L) e fluxo sangüíneo apenas moderado, o GM tem uma constante de tempo de equilíbrio ($\tau\{P_{GM} \rightarrow P_{art}\}$) maior. Por fim, com um λ(tecido/sangue) muito alto, um grande volume e baixo fluxo sangüíneo, o GA tem uma constante de tempo de equilíbrio ($\tau\{P_{GA} \rightarrow P_{art}\}$) extremamente longa (Quadro 15.3 e Fig. 15.6).

Como o anestesiologista busca controlar a P_{SNC}, tem interesse especial na constante de tempo para equilíbrio da pressão parcial no encéfalo $P_{encéfalo}$ com a pressão parcial arterial P_{art} (que é quase igual à P_{alv}). O encéfalo tem volume aproximado de 1,4 L, o fluxo sangüíneo é de aproximadamente 0,9 L/min e o λ(encéfalo/sangue) médio da maioria dos anestésicos é de 1,6. Então, como

$$\text{Capacidade Volumétrica Relativa do Encéfalo} = \lambda(\text{encéfalo/sangue}) \times Vol_{encéfalo} \quad \text{Equação 15.12}$$

$$\tau\{P_{encéfalo} \rightarrow P_{art}\} = \lambda(\text{encéfalo/sangue}) \times Vol_{encéfalo}/Q_{encéfalo}$$
$$\tau\{P_{encéfalo} \rightarrow P_{art}\} = (1{,}6 \times 1{,}4\ \text{L})/(0{,}9\ \text{L/min}) = 2{,}5\ \text{min} \quad \text{Equação 15.13}$$

QUADRO 15.2 Coeficientes de Partição Tecido/Sangue

	COEFICIENTES DE PARTIÇÃO TECIDO/SANGUE		
ANESTÉSICO	**λ(encéfalo/sangue) (sem unidade)**	**λ(músculo/sangue) (sem unidade)**	**λ(gordura/sangue) (sem unidade)**
Óxido nitroso	1,1	1,2	2,3
Éter dietílico	2,0	1,3	5
Desflurano	1,3	2,0	27
Enflurano	1,4	1,7	36
Isoflurano	1,6	2,9	45
Sevoflurano	1,7	3,1	48
Halotano	1,9	3,4	51

O coeficiente de partição tecido/sangue descreve a solubilidade comparativa de um anestésico em um tecido em comparação com o sangue. O λ(tecido/sangue) é calculado como a razão entre a concentração de anestésico no tecido e a concentração sangüínea em equilíbrio (isto é, quando a pressão parcial é igual nos dois tecidos). Por outro lado, pode-se calcular o λ(tecido/sangue) pela equação λ(tecido/sangue) = λ(tecido/gás)/λ(sangue/gás) (ver Boxe 15.2). Com pouquíssimas exceções de pequena importância, a tendência geral é λ(gordura/sangue) >> λ(músculo/sangue) > λ(encéfalo/sangue). Altos valores de λ(gordura/sangue) conferem ao GA uma capacidade muito elevada para os anestésicos inalatórios.

QUADRO 15.3 Constantes de Tempo para Equilíbrio entre a Pressão Parcial nos Tecidos e a Pressão Parcial Arterial

	CONSTANTE DE TEMPO PARA EQUILÍBRIO DA PRESSÃO PARCIAL NOS TECIDOS E A PRESSÃO PARCIAL ARTERIAL, $\tau\{P_{tecido} \rightarrow P_{art}\}$		
ANESTÉSICO	**GRV (min)**	**GM (min)**	**GA (min)**
Óxido nitroso	1,5	36	104
Éter dietílico	2,7	39	227
Desflurano	1,7	61	1.223
Enflurano	1,9	51	1.631
Isoflurano	2,1	88	2.039
Sevoflurano	2,3	94	2.175
Halotano	2,5	103	2.311

As constantes de tempo $\tau\{P_{tecido} \rightarrow P_{art}\}$ descrevem o tempo para equilíbrio de 63% entre a pressão parcial no tecido e a pressão parcial arterial (e, portanto, alveolar). Note as constantes de tempo muito pequenas para equilíbrio do GRV, ao contrário das grandes constantes de tempo para equilíbrio do GM e constantes de tempo muito grandes para equilíbrio do GA. Para todos os anestésicos, com exceção do óxido nitroso, a pressão parcial do GA permanece muito abaixo da pressão alveolar, mesmo nos procedimentos cirúrgicos mais demorados. Inversamente, a pressão parcial no GRV está quase em equilíbrio com a alveolar praticamente desde o início da administração do anestésico. Os valores apresentados neste quadro são calculados a partir da equação $\tau\{P_{tecido} \rightarrow P_{art}\} = \lambda$(tecido/sangue) × Volume de tecido/Fluxo sangüíneo para o tecido.

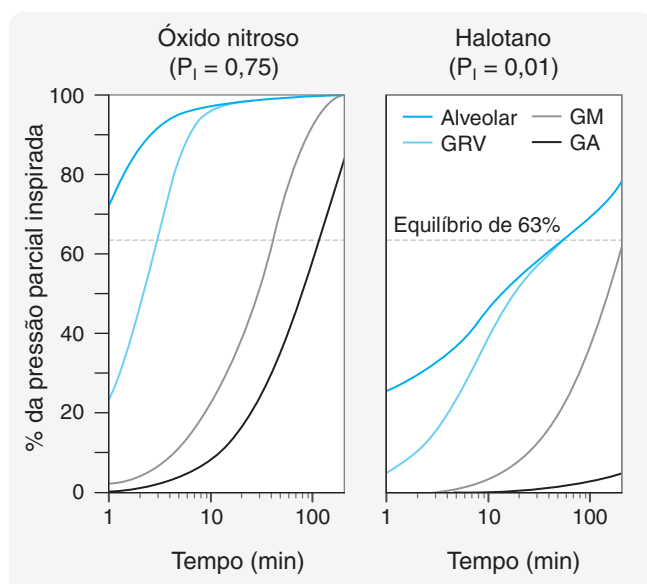



Fig. 15.6 Equilíbrio entre os grupos teciduais e a pressão parcial inspirada. Essas curvas mostram, em função do tempo, a aproximação das pressões parciais nos alvéolos e nos três principais grupos teciduais à pressão parcial inspirada. A pressão parcial no GRV equilibra-se rapidamente com a pressão parcial alveolar, ao passo que no GM o equilíbrio é mais lento e no GA ocorre muito mais devagar. No caso de um anestésico limitado por perfusão como o óxido nitroso, a pressão parcial alveolar aumenta com tamanha rapidez que a taxa de aumento da pressão parcial no GRV é tanto limitada pelo aumento em direção à pressão parcial alveolar quanto pelo aumento da P_{alv} em direção à P_I. No caso de um anestésico limitado pela ventilação, como o halotano, a velocidade de aumento da pressão parcial no GRV é limitada não apenas por sua aproximação à pressão parcial alveolar, mas pelo aumento da pressão parcial alveolar em direção à pressão parcial inspirada. Em outras palavras, a etapa limitadora da taxa é o equilíbrio da pressão parcial alveolar com a pressão parcial inspirada. A *linha tracejada* mostra o ponto em que a pressão parcial equivale a 63% da P_I; a constante de tempo para o equilíbrio de cada grupo tecidual com a P_I corresponde aproximadamente ao momento em que cada curva cruza essa linha.

onde $Vol_{encéfalo}$ é o volume do encéfalo e $Q_{encéfalo}$ é o fluxo sangüíneo encefálico.

Os diferentes λ(encéfalo/sangue) dos diferentes anestésicos fazem com que $\tau\{P_{encéfalo} \rightarrow P_{art}\}$ varie de 1,5 min no caso do óxido nitroso [λ(encéfalo/sangue) = 1,1] a 2,7 min no caso do éter dietílico [λ(encéfalo/sangue) = 2,0] (Quadro 15.3). Sem dúvida a variabilidade do fluxo sangüíneo encefálico também afeta $\tau\{P_{encéfalo} \rightarrow P_{art}\}$. Em resumo, *a constante de tempo para equilíbrio do SNC com a pressão parcial alveolar é curta e relativamente independente do anestésico específico usado.*

A Etapa Limitante da Taxa

Como foi descrito acima, o equilíbrio do SNC com a pressão parcial inspirada ocorre em duas etapas. Ao contrário de $\tau\{P_{encéfalo} \rightarrow P_{art}\}$, que é relativamente independente do anestésico específico usado, $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ varia muito entre diferentes anestésicos. Com base nisso, os anestésicos inalatórios podem ser divididos em duas amplas categorias:

- Anestésicos limitados pela ventilação, como o **éter dietílico**, **enflurano**, **isoflurano** e **halotano**; e
- Anestésicos limitados pela perfusão, como o **óxido nitroso**, **desflurano** e **sevoflurano**.

Os **anestésicos limitados pela ventilação** têm um $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ longo, limitante da taxa, em função de seu elevado λ(sangue/gás): a alta taxa de absorção do anestésico para a corrente sangüínea impede a rápida elevação da P_{alv}. Assim, o lento equilíbrio entre a pressão parcial alveolar e a pressão parcial inspirada, limitante da taxa, resulta na lenta indução e lenta recuperação da anestesia. Conseqüentemente, no caso desses anestésicos, alterações fisiológicas ou patológicas que aumentam a taxa de elevação da pressão parcial alveolar aceleram a indução. Por outro lado, como o equilíbrio da pressão parcial no tecido com a pressão parcial arterial não limita a taxa, alterações fisiológicas ou patológicas que encurtam $\tau\{P_{GRV} \rightarrow P_{art}\}$ têm pequeno efeito sobre o tempo de indução (ver adiante).

Os **anestésicos limitados pela perfusão** têm um $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ de magnitude semelhante ao $\tau\{P_{GRV} \rightarrow P_{art}\}$ porque seu λ(sangue/gás) é pequeno. A indução e a recuperação são rápidas e nem $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ nem $\tau\{P_{GRV} \rightarrow P_{art}\}$ podem ser claramente limitadores da taxa. Conseqüentemente, o tempo de indução pode ser afetado por alterações na taxa de aumento da pressão parcial alveolar ou no ritmo com que P_{SNC} aproxima-se de P_{art} (p. ex., ver a discussão sobre hiperventilação adiante). Modificações fisiológicas podem alterar o equilíbrio entre $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ e $\tau\{P_{GRV} \rightarrow P_{art}\}$. Ver na Fig. 15.6 um gráfico que compara a cinética dos anestésicos limitados por ventilação e limitados por perfusão.

A característica que distingue os anestésicos limitados por perfusão dos anestésicos limitados por ventilação é o coeficiente de partição sangue/gás, λ(sangue/gás). Com o menor

λ(sangue/gás) dos anestésicos limitados por perfusão, a corrente sangüínea remove menos anestésico dos alvéolos; assim, a pressão parcial alveolar aumenta mais depressa e a indução é mais rápida (Fig. 15.7). Esse é o ponto fundamental, embora a correlação possa parecer paradoxal a princípio: *agentes menos solúveis no sangue induzem anestesia mais rápido.*

Para compreender melhor, considere dois anestésicos hipotéticos, diferentes apenas no λ(sangue/gás): o Anestésico A tem um λ(sangue/gás) baixo; enquanto o Anestésico B tem um λ(sangue/gás) alto. Como os Anestésicos A e B têm λ(óleo/gás) idênticos, têm a mesma CAM. Também têm λ(encéfalo/sangue) iguais, de modo que o $\tau\{P_{encéfalo} \rightarrow P_{alv}\}$ é o mesmo (ver Equações 15.12 e 15.13). Para causar anestesia, ambos devem atingir a mesma pressão parcial no SNC. No entanto, a qualquer pressão parcial específica, o sangue e o SNC contêm mais moles de Anestésico B do que de Anestésico A, pois o Anestésico B é mais solúvel no sangue e no SNC do que o Anestésico A. A transferência de um maior número de moles do Anestésico B para fora dos pulmões reduz a velocidade de aumento da P_{alv}, sendo necessário um período mais longo com o Anestésico B do que com o Anestésico A para atingir a pressão parcial anestésica no SNC (Fig. 15.8).[a]

Fig. 15.7 Taxa de aproximação da pressão parcial alveolar à pressão parcial inspirada. No caso de agentes com menor λ(sangue/gás) como o óxido nitroso, a pressão parcial alveolar aproxima-se rapidamente da pressão parcial inspirada, enquanto em agentes com maior λ(sangue/gás), como o éter, a pressão parcial alveolar aproxima-se da pressão parcial inspirada muito mais devagar. A *linha tracejada* mostra o ponto em que a $P_{alv}/P_I = 0{,}63$; a constante de tempo $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ corresponde aproximadamente ao momento em que cada curva cruza essa linha. λ = λ(sangue/gás).

APLICAÇÕES DO MODELO DE ABSORÇÃO

Na discussão a seguir, é fundamental lembrar que a principal responsabilidade do anestesiologista é manter o paciente bem oxigenado e os sinais vitais estáveis enquanto manipula a pressão parcial inspirada de anestésico para manter a profundidade desejada da anestesia.

Munido do modelo de absorção, o anestesiologista pode prever os efeitos das alterações e doenças cardiopulmonares sobre a profundidade da anestesia. Alterações da ventilação e do débito cardíaco podem ser causadas pelo próprio anestésico geral, pelo traumatismo da cirurgia ou por algum outro processo fisiológico ou fisiopatológico.

Os efeitos das alterações da ventilação e do débito cardíaco sobre a P_{SNC} são maiores quando a diferença entre a P_I e a P_{alv} é maior; ou seja, no início da anestesia (Fig. 15.6). Para entender isso, considere a pressão parcial no retorno venoso misto (RVM), P_{RVM}, que é uma média ponderada das pressões parciais em todos os grupos teciduais, sendo maior a contribuição da P_{GRV} porque o GRV recebe a maior parte do débito cardíaco (Fig. 15.4). Quando a P_{alv} (e, portanto, a P_{GRV}) é muito menor do que a P_I, a P_{RVM} é baixa e a corrente sangüínea é capaz de transportar grande quantidade de anestésico dos alvéolos para os tecidos. Nessas condições, a taxa de absorção do anestésico dos alvéolos para a corrente sangüínea pode ser muito modificada por alterações cardiopulmonares, e a P_{SNC} pode ser muito afetada por alterações na ventilação e no débito cardíaco. À medida que cada grupo de tecido sucessivo aproxima-se da saturação com o anestésico, a P_{RVM} aproxima-se de P_I. Quando a P_{RVM} é quase igual à P_I, a corrente sangüínea não pode remover muito anestésico dos pulmões qualquer que seja a circunstância, e as alterações da ventilação ou do débito cardíaco têm pequeno efeito sobre a P_{SNC}.

Após o início da administração de anestésico, o período em que há uma diferença significativa entre P_I e P_{alv} aumenta com o λ(sangue/gás). No caso de anestésicos limitados por ventilação, como o éter dietílico e o halotano, o longo período durante o qual a P_{alv} não alcança a P_I permite que alterações cardiopulmonares modulem significativamente a P_I, podendo gerar pressões parciais inesperadas no SNC. No caso de anestésicos limitados pela perfusão, como o óxido nitroso, porém, a pressão parcial alveolar aumenta tão rápido que há apenas um curto período em que a P_{alv} é muito menor do que a P_I, reduzindo o tempo durante o qual as alterações cardiopulmonares poderiam exercer efeito significativo sobre a P_{SNC} (Fig. 15.6).

Efeitos das Alterações Ventilatórias

A hipoventilação reduz a chegada do anestésico aos alvéolos. No entanto, a retirada do anestésico dos alvéolos continua, desde que seja mantido o débito cardíaco. Conseqüentemente, a pressão parcial alveolar aumenta mais devagar e o $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ é prolongado. Em outras palavras, a *hipoventilação retarda a indução*. Esse efeito é maior com os anestésicos limitados por ventilação do que com os anestésicos limitados por perfusão (Fig. 15.9A).

---

[a]Nesse modelo hipotético, pode-se notar corretamente que a *concentração* do Anestésico B no SNC *como um todo* será sempre maior que a concentração do Anestésico A. Portanto, poder-se-ia questionar como a indução do Anestésico B pode ser mais lenta se a anestesia ocorre quando é alcançada uma concentração específica (0,05 M) no local de ação (ver Farmacodinâmica, anteriormente). Nesse momento, é preciso lembrar que o encéfalo é basicamente aquoso, mas que os anestésicos tendem a possuir um local de ação *hidrofóbico*, e que tanto o Anestésico A quanto o Anestésico B devem ter a mesma concentração (0,05 M) nas principais partes hidrofóbicas do encéfalo em suas pressões parciais anestésicas. No entanto, a distribuição do Anestésico B, com sua maior hidrossolubilidade [λ(sangue/gás)], nas partes aquosas do encéfalo será relativamente maior que a do Anestésico A. Para obter as maiores concentrações aquosas, é preciso que haja transferência dos pulmões de um número muito maior de moles do Anestésico B do que do Anestésico A.

A conclusão geral ainda é válida se o λ(óleo/gás), e portanto a CAM, for diferente nos dois anestésicos hipotéticos. A P_{alv} de um agente menos solúvel no sangue aumenta proporcionalmente mais rápido em direção à sua P_I do que a de um agente mais solúvel no sangue, seja qual for a P_I (observe que a P_I é maior no anestésico menos lipossolúvel). Um maior λ(óleo/gás) permite que o anestésico aja em uma menor pressão parcial mas não afeta a velocidade proporcional de aumento da pressão parcial.

Fig. 15.8 Por que os anestésicos com menor λ(sangue/gás) têm tempos de indução mais curtos? Considere dois anestésicos de igual potência, inspirados na mesma pressão parcial, P_I. Antes de qualquer molécula do anestésico passar do alvéolo para o sangue, a pressão parcial alveolar, P_{alv}, de cada anestésico é 0,1 atm. Essa pressão parcial seria representada no diagrama por 12 "esferas" anestésicas em cada alvéolo. Em seguida, ocorre o equilíbrio das pressões parciais no alvéolo e no capilar de cada anestésico. No caso de um agente relativamente insolúvel no sangue com λ(sangue/gás) = 0,5 (**Anestésico A**, muito semelhante ao óxido nitroso, desflurano, sevoflurano e ciclopropano), a transferência de uma pequena quantidade de anestésico do alvéolo aumenta muito a pressão parcial no capilar. Para ilustrar, considere um tempo, t_v, em que o volume de sangue que flui pela parede alveolar seja igual ao volume do alvéolo. Nesse momento, a concentração no alvéolo corresponderá ao dobro da concentração no capilar [porque λ(sangue/gás) = 0,5; ver Quadro 15.2) quando quatro "esferas" tiverem sido transferidas do alvéolo para o capilar e oito "esferas" permanecerem no alvéolo. A pressão parcial no alvéolo agora caiu para (8/12) × 0,1 = 0,067 atm. Essa também é a pressão parcial no capilar. Em contrapartida, no caso de um agente muito solúvel no sangue com λ(sangue/gás) = 11 (**Anestésico B**, que é muito semelhante ao éter dietílico), quantidades muito maiores de anestésico devem dissolver-se no sangue para elevar a pressão parcial no capilar. Usando a mesma ilustração anterior, em t_v, 11 das 12 "esferas" terão passado do alvéolo para o capilar, e a P_{alv} remanescente será calculada por (1/12) × 0,1 = 0,0083 atm. Assim, embora a pressão parcial inspirada dos dois anestésicos seja igual, no momento t_v, a P_{alv} e a P_{art} do Anestésico A serão oito vezes maiores que as do Anestésico B. Em cerca de 1 minuto, a $P_{encéfalo}$ também atingirá esses valores. Assim, a pressão parcial encefálica aumenta em direção à pressão parcial inspirada muito mais rápido com o Anestésico A do que com o Anestésico B (isto é, o tempo de indução com o Anestésico A é muito menor do que com o Anestésico B). Se o leitor estiver confuso pelo fato de que há mais moléculas do Anestésico B sendo levadas ao encéfalo, deve lembrar que o λ(encéfalo/sangue) é ~1 para todos os anestésicos comumente usados [isto é, em cada agente, o λ(sangue/gás) é quase igual ao (encéfalo/gás); ver Quadro 15.2]. Assim, proporcionalmente é preciso que haja muito mais moléculas do Anestésico B do que do Anestésico A no encéfalo para causar elevação equivalente da pressão parcial de cada anestésico. Ver Boxes 15.1 e 15.2 e as definições no Apêndice.

Os próprios anestésicos gerais podem causar hipoventilação por meio de depressão do centro respiratório bulbar. Dessa forma, a hipoventilação induzida pelo anestésico estabelece uma alça de *feedback* negativo benéfica relativa à profundidade da anestesia. O aumento da profundidade da anestesia causa depressão bulbar que, por sua vez, deprime a respiração. O efeito benéfico dessa resposta fisiológica é que a depressão ventilatória reduz a taxa de aumento da pressão parcial alveolar, enquanto a perfusão continua a remover o anestésico do pulmão na mesma velocidade (Fig. 15.5). Assim, a P_{alv} cai, e logo depois cai também a pressão parcial do anestésico no bulbo. Essa diminuição da P_{SNC} alivia a depressão respiratória. No exemplo extremo de uma parada respiratória completa, não há ventilação para administrar anestésico aos alvéolos, mas o débito cardíaco continua a distribuir anestésico dos alvéolos e do GRV para o GM e GA. No caso do éter dietílico, a diminuição da P_{SNC} pode ter magnitude suficiente para a retomada da ventilação espontânea.

A hiperventilação administra o anestésico mais rapidamente aos alvéolos. Isso diminui a constante de tempo para equilíbrio da pressão parcial alveolar com a pressão parcial inspirada (lembrar que $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$ = CRF/V_{alv}, no caso limitante). No entanto, a hipocapnia induzida pela hiperventilação pode, ao mesmo tempo, reduzir o fluxo sangüíneo cerebral, aumentando o $\tau\{P_{SNC} \rightarrow P_{art}\}$. Assim, enquanto a pressão parcial nos alvéolos aumenta mais rápido, a velocidade de equilíbrio entre o SNC e os alvéolos pode ser mais lenta. O efeito final depende de qual dessas duas etapas limita a velocidade. No caso dos anestésicos limitados por perfusão como o óxido nitroso, a diminuição do fluxo sangüíneo cerebral resulta em indução mais lenta. No caso dos anestésicos limitados por ventilação mais solúveis como o éter dietílico, a distribuição mais rápida do anestésico aos alvéolos acelera a indução. Com os anestésicos limitados por ventilação menos solúveis como o isoflurano, os efeitos quase se equilibram e a indução não sofre alteração significativa.

Efeitos das Alterações no Débito Cardíaco

Em caso de pressões parciais de anestésico maiores que as necessárias para deprimir o centro respiratório, o débito cardíaco cai. Quando o débito cardíaco diminui, a corrente sangüínea retira o anestésico dos alvéolos mais devagar. Conseqüentemente, a pressão parcial alveolar aumenta mais rápido (Fig. 15.9B). Como a pressão parcial alveolar equilibra-se com relativa rapidez com o GRV (mesmo com o débito cardíaco menor), a pressão parcial no SNC também aumenta mais rápido. Em outras palavras, a *diminuição do débito cardíaco acelera a indução*. Esse efeito é mais acentuado com os anestésicos limitados por ventilação do que com os anestésicos limitados por perfusão.

Além disso, a depressão cardíaca por anestésicos estabelece uma alça de *feedback* positiva prejudicial em relação à profundidade da anestesia. O aumento da P_{SNC} deprime a função cardíaca, o que aumenta ainda mais a P_{alv}, aumentando mais a P_{SNC} e deprimindo mais a função cardíaca. Se houver parada cardíaca, devem ser tomadas medidas positivas para restabelecer a circulação (p. ex., RCP) enquanto se reduz a pressão parcial alveolar através da respiração controlada com oxigênio.

O aumento do débito cardíaco aumenta a perfusão pulmonar e acelera o equilíbrio entre os alvéolos e os tecidos. No entanto, como o aumento do fluxo sangüíneo pulmonar remove mais rápido o anestésico dos alvéolos, diminui a velocidade de aumento da pressão parcial alveolar. Assim, *o aumento do débito cardíaco retarda a indução*. Esse efeito é maior com os anestésicos limitados por ventilação do que com os anestésicos limitados por perfusão.

Efeitos da Idade

Em relação ao peso corporal, crianças pequenas como Matthew têm maior ventilação do que os adultos. Esse efeito tende a acelerar a indução. No entanto, crianças pequenas também têm débito cardíaco relativamente maior do que os adultos; esse efeito tende a retardar a indução. Embora fosse esperada a neutralização mútua desses efeitos, há dois outros fatores a serem considerados. Em primeiro lugar, a pressão parcial do anestésico no retorno venoso misto aumenta mais rápido em crianças. Isso ocorre porque, em relação aos adultos, uma maior proporção do fluxo sangüíneo irriga o GRV em crianças, resultando em maior pressão parcial de anestésico no retorno venoso misto no início da anestesia. Em segundo lugar, o débito cardíaco aumentado e a menor capacidade dos tecidos para

anestésico nas crianças do que nos adultos aceleram a velocidade de saturação dos tecidos por anestésico. Os dois efeitos diminuem a diferença de pressão parcial alveolar-venosa, reduzindo a retirada do anestésico pela circulação pulmonar e moderando a proporção com que o débito cardíaco desacelera a elevação da pressão parcial alveolar.

Assim, aumentos proporcionais da ventilação e do débito cardíaco aceleram o aumento da pressão parcial alveolar e levam à indução mais rápida em crianças do que em adultos (Fig. 15.10). Os anestésicos limitados por ventilação, que são mais afetados por alterações cardiopulmonares, têm indução muito mais rápida em crianças. Portanto, deve haver cuidado para que não se alcancem níveis inesperadamente altos (tóxicos) do anestésico durante a indução da anestesia em crianças.

Efeitos dos Estados Anormais

No choque hemorrágico, a perfusão do SNC pode ser mantida a despeito da diminuição do débito cardíaco e da hiperventilação. O débito cardíaco reduzido e a hiperventilação aceleram o aumento da pressão parcial alveolar do anestésico. A P_{RVM} também aumenta mais rápido em razão da perfusão relativamente maior no GRV, reduzindo a capacidade da circulação pulmonar de remover o anestésico dos alvéolos e acelerando ainda mais o aumento da pressão parcial alveolar. Em pacientes com choque hemorrágico, a sinergia desses efeitos pode acelerar muito a indução. Nesses casos, os anestésicos limitados pela perfusão, cuja cinética não é muito afetada por alterações cardiopulmonares, são preferidos aos agentes limitados pela ventilação (Fig. 15.9).

No desequilíbrio ventilação/perfusão (V/Q) [p. ex., na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)], há hipoventilação e hiperperfusão de alguns alvéolos, enquanto pode haver ventilação adequada mas hipoperfusão de outros. Como a pressão parcial alveolar do anestésico aumenta mais devagar nos alvéolos hipoventilados, a pressão parcial do anestésico no sangue arterial que sai desses alvéolos é menor do que o normal. Por outro lado, a pressão parcial do anestésico que deixa os alvéolos bem ventilados, mas hipoperfundidos, é maior do que o normal. Como os primeiros alvéolos (hiperperfundidos) representam uma maior percentagem da perfusão geral, a média ponderada da pressão parcial do anestésico no sangue que sai do pulmão diminui. Assim, a P_{SNC} equilibra-se com uma pressão parcial arterial menor do que a normal e pode não alcançar o nível necessário para induzir anestesia. Portanto, são necessárias maiores pressões parciais inspiradas para compensar os efeitos do desequilíbrio V/Q. Esse efeito é um pouco reduzido em anestésicos limitados pela ventilação porque a pressão parcial nos alvéolos hipoperfundidos, mas hiperventilados, aumenta muito mais rápido do que o normal. Por isso, os anestésicos limitados por perfusão são mais afetados pelo desequilíbrio V/Q.

Com base nos princípios e nos exemplos discutidos acima e resumidos no Quadro 15.4, deve ser possível fazer previsões razoáveis acerca do efeito de outras alterações da função cardiopulmonar sobre a indução anestésica.

Controle da Indução

Um anestesiologista pode reduzir o tempo de indução definindo a P_I inicial acima da P_{SNC} final desejada. (Esse conceito assemelha-se ao da dose de ataque, que é discutido no Cap. 3.) Como a constante de tempo para equilíbrio da P_{SNC} com a P_I não depende do nível absoluto da P_I, a administração de anestésico durante um tempo determinado sempre resulta no mesmo equilíbrio proporcional da P_{SNC} com a P_I. Conseqüentemente, uma determinada P_{SNC} absoluta é atingida com mais rapidez quando a P_I é mais alta, porque a P_{SNC} é uma fração menor da P_I mais alta. O Dr. Snow empregou esse conceito, iniciando o isoflurano em uma P_I de 0,02 atm, embora a CAM do isoflurano seja de apenas 0,0114 atm. No entanto, o anestesiologista deve lembrar de reduzir a P_I quando a P_{alv} se aproximar do valor desejado ou, como foi demonstrado pelo Dr. Snow, haverá equilíbrio da P_{SNC} com essa P_I mais alta, causando depressão cardiopulmonar (Fig. 15.11).

Fig. 15.9 Efeitos das alterações da ventilação e do débito cardíaco sobre a taxa de aumento da pressão parcial alveolar em direção à pressão parcial inspirada. A velocidade de equilíbrio da pressão parcial alveolar com a pressão parcial inspirada pode ser afetada por alterações da ventilação (**A**) e do débito cardíaco (**B**). O aumento da ventilação de 2 L/min (*linhas tracejadas*) para 8 L/min (*linhas cheias*) acelera o equilíbrio. Por outro lado, o aumento do débito cardíaco de 2 L/min (*linhas tracejadas*) para 18 L/min (*linhas cheias*) retarda o equilíbrio. Os dois efeitos são muito maiores nos gases solúveis no sangue, como o halotano e o éter dietílico, que têm tempos de indução bastante lentos. No caso do óxido nitroso, a velocidade de equilíbrio é tão rápida que qualquer alteração causada por hiperventilação ou diminuição do débito cardíaco é pequena. A *linha horizontal tracejada* representa equilíbrio de 63% da P_{alv} com a P_I; o tempo necessário para que cada curva cruze essa linha representa $\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$.

Fig. 15.10 Indução de anestesia em crianças. Usando o halotano como exemplo, a pressão parcial alveolar do anestésico aumenta com mais rapidez em crianças do que em adultos. O tempo de indução menor em crianças resulta do equilíbrio entre a respiração acelerada das crianças (que favorece a indução mais rápida) e o débito cardíaco aumentado (que favorece a indução mais lenta); o aumento tempo-dependente da pressão parcial venosa mista do anestésico limita a absorção do anestésico nos pulmões, reduzindo o efeito do aumento do débito cardíaco sobre o tempo de indução.

QUADRO 15.4 Sumário dos Efeitos das Variáveis Fisiológicas, Fisiopatológicas e Clínicas sobre a Taxa de Indução da Anestesia

CAUSAM INDUÇÃO MAIS RÁPIDA DO QUE A HABITUAL	CAUSAM INDUÇÃO MAIS LENTA DO QUE A HABITUAL
Hiperventilação (anestésicos limitados por ventilação)	Hiperventilação (anestésicos limitados por perfusão)
Diminuição do débito cardíaco	Hipoventilação
Idade jovem (isto é, crianças)	Aumento do débito cardíaco
Choque	Doença pulmonar obstrutiva crônica
Tireotoxicose	*Shunt* direita-esquerda
P_I inicial maior do que a P_{SNC} final desejada	

Com base no modelo de absorção dos anestésicos inalados, é possível prever o efeito das alterações das variáveis fisiológicas sobre a taxa de indução. As condições na coluna à ***esquerda*** aceleram a indução, ao passo que as entidades à ***direita*** retardam a indução, conforme discutido no texto. Observe que o efeito da hiperventilação depende da administração de um anestésico limitado por ventilação ou por perfusão (ver texto).

RECUPERAÇÃO

É desejável que a recuperação da anestesia geral seja rápida, de modo que os pacientes possam respirar sozinhos logo que possível após a cirurgia. Em geral, as fases de recuperação da anestesia ocorrem na seqüência inversa à indução da anestesia, incluindo a desagradável fase de excitação (Fig. 15.1). Durante a recuperação, a pressão parcial do anestésico no retorno venoso misto (P_{RVM}) é a média ponderada das pressões parciais no GRV, GM e GA, sendo a principal contribuição a do GRV (ver Fig. 15.4). A ventilação remove o anestésico da corrente sangüínea para o ar expirado e, portanto, o aumento da ventilação sempre acelera a recuperação. Como ocorre na indução, a recuperação da anestesia com agentes limitados por perfusão é rápida, ao

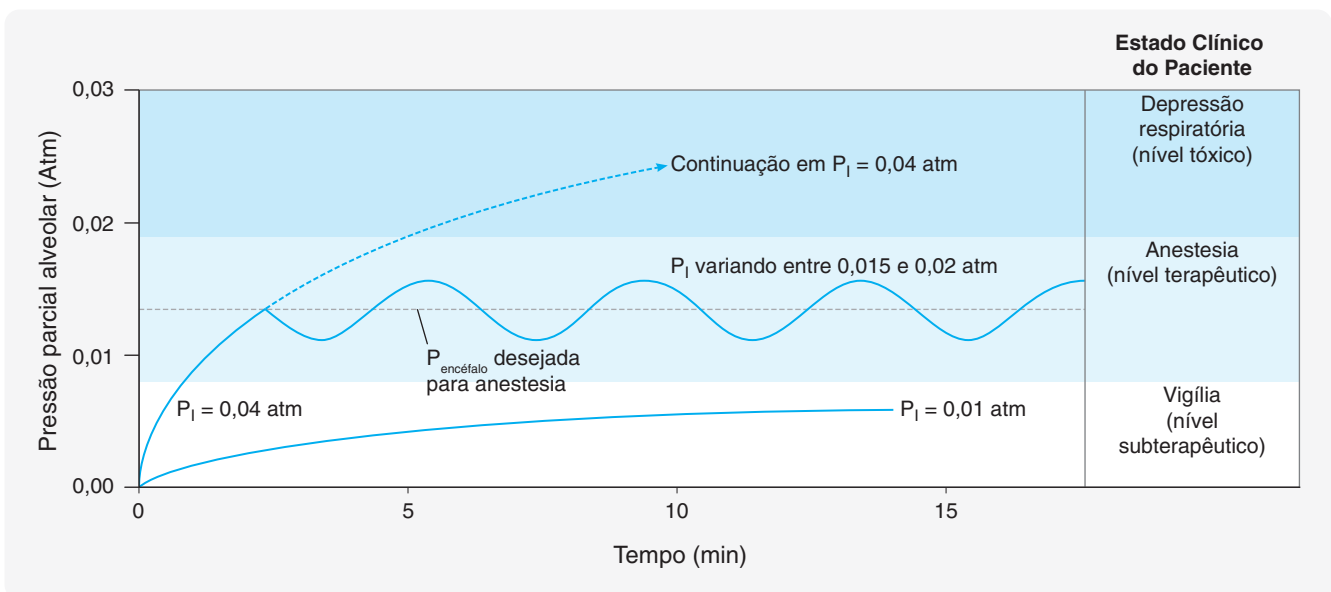



Fig. 15.11 Uso de maior pressão para acelerar a indução. Usando o halotano como exemplo, o anestesiologista pode usar uma P_I inicial maior do que a $P_{encéfalo}$ final desejada para acelerar a indução. Se a pressão parcial aproximada desejada do anestésico no encéfalo for de 0,01 atm, o anestesiologista pode administrar inicialmente o anestésico inspirado em maior pressão parcial, por exemplo, 0,04 atm. Esse método é eficaz porque a constante de tempo para $P_{alv} \rightarrow P_I$ é independente do valor absoluto de P_I. Em outras palavras, se houver aumento de P_I, haverá aumento proporcional da razão P_{alv}/P_I na mesma taxa, resultando em maior aumento absoluto da P_{alv} em um determinado tempo. No entanto, o anestesiologista deve reduzir a pressão parcial inspirada no momento adequado, caso contrário a $P_{encéfalo}$ desejada para anestesia pode ser ultrapassada, alcançando-se pressões parciais que podem causar depressão respiratória. Por outro lado, se a pressão parcial inspirada diminuir rápido demais, o paciente pode despertar quando a P_{alv} diminuir por causa da passagem do anestésico dos alvéolos para a corrente sangüínea (*não ilustrada*).

passo que a recuperação da anestesia com agentes limitados pela ventilação é mais demorada.

No entanto, há várias diferenças importantes entre a recuperação e a indução. Primeiro, o anestesiologista pode aumentar a pressão parcial inspirada de anestésico para acelerar o processo de indução, ao passo que durante a recuperação a pressão parcial inspirada não pode ser reduzida abaixo de zero. Em segundo lugar, durante a indução, todos os compartimentos partem da mesma pressão parcial (zero). Em contrapartida, no início da recuperação, os compartimentos podem ter pressões parciais muito diferentes dependendo da duração da anestesia e das características do anestésico. O GRV apresenta rápido equilíbrio com a pressão parcial alveolar durante a maioria dos procedimentos cirúrgicos, mas pode ou não haver equilíbrio no GM, e o equilíbrio no GA é tão lento que em todos os procedimentos, com exceção dos mais longos, a P_{GA} fica longe do equilíbrio. Conseqüentemente, durante a recuperação a perfusão **redistribui** o anestésico segundo seu gradiente de pressão parcial do GRV para o GM e o GA, além do pulmão. Graças a essa redistribuição, a diminuição inicial da pressão parcial alveolar durante a recuperação é mais rápida do que o aumento correspondente durante a indução. Essa diminuição inicial da pressão parcial alveolar é dominada pela redução da pressão parcial no GRV. Quando a pressão alveolar cai e atinge o nível do GM, a diminuição da pressão parcial do GM limita a taxa e o mesmo ocorre depois com o GA. Se o GM ou o GM e o GA estiverem muito saturados após administração prolongada de anestésico, a recuperação também será demorada (Fig. 15.12).

Em terceiro lugar, embora o anestésico seja administrado por uma via, ventilatória, pode ser eliminado por meio da ventilação e do metabolismo. Na maioria dos casos, o metabolismo não é uma via importante de eliminação de anestésico. O halotano é uma exceção porque o metabolismo pode ser responsável por 20% de sua eliminação.

Por fim, o fluxo de altas pressões parciais de óxido nitroso para os pulmões pode causar um efeito chamado de **hipóxia difusional**. Para entender isso é importante compreender primeiro um efeito sobre a indução anestésica chamado de **efeito de concentração**. Quando se administram altas pressões parciais de óxido nitroso, a velocidade de absorção do anestésico pelo sangue pode ser muito grande, da ordem de 1 L/min para uma mistura de óxido nitroso a 75%. O gás absorvido é logo reposto pelo gás inspirado que flui para o pulmão, aumentando efetivamente a ventilação alveolar em 1 L/min acima da ventilação-minuto normal e assim acelerando a indução.

O conceito de hipóxia difusional é o inverso do efeito de concentração. Quando a anestesia termina, o óxido nitroso difunde-se do sangue para os alvéolos com rápida velocidade por causa da elevada diferença de pressão parcial entre esses dois compartimentos (lei de Fick). Esse volume de óxido nitroso desloca até 1 L/min de ar que, caso contrário, teria sido inalado. Assim, a pressão parcial alveolar (e arterial) de oxigênio cai. A diminuição não é importante em um paciente saudável, mas pode ser perigosa em um paciente doente. Para evitar esse efeito, a rotina inclui a administração rotineira de oxigênio durante alguns minutos após a anestesia com óxido nitroso, como o Dr. Snow fez com Matthew.

FARMACOLOGIA DOS ANESTÉSICOS GERAIS E ADJUVANTES

ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

A partir da análise anterior, podemos determinar duas propriedades físico-químicas dos anestésicos inalatórios que prevêem seu comportamento. Primeira, o coeficiente de partição óleo/gás

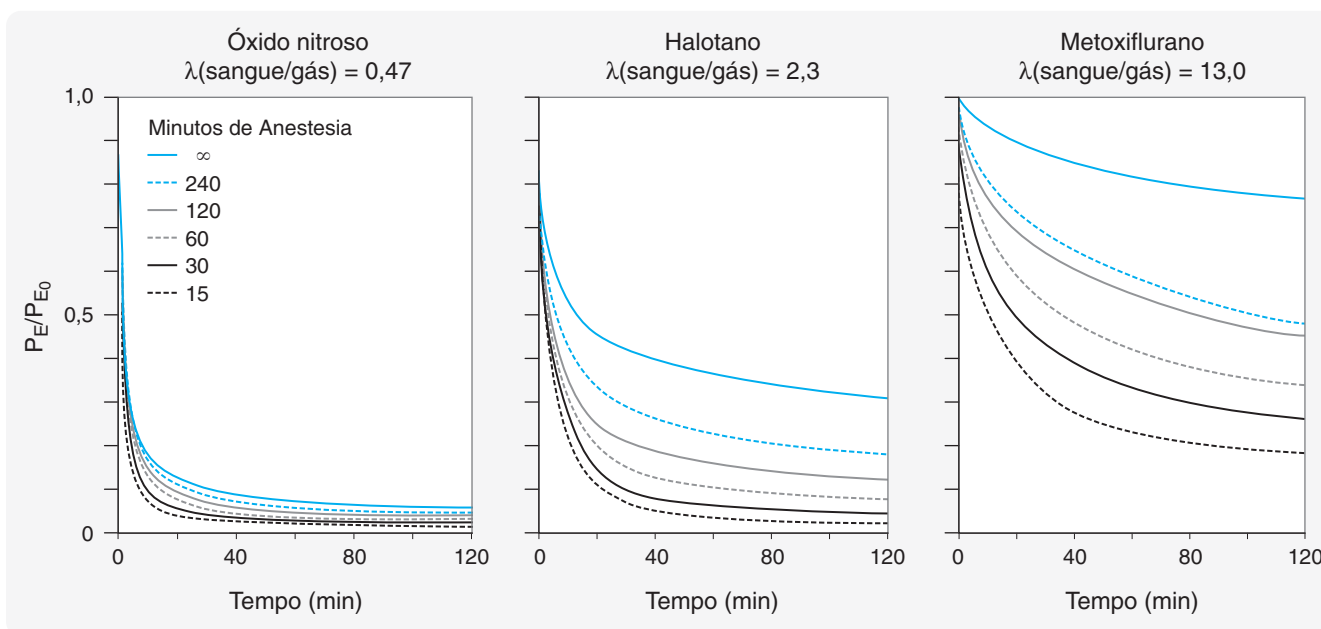



Fig. 15.12 Recuperação da anestesia inalatória. Essas curvas mostram, em função do tempo, a pressão parcial expirada de anestésico (P_E) como uma fração da pressão parcial expirada no momento em que a administração do anestésico é interrompida (P_{E0}). A velocidade de recuperação é inversamente proporcional ao λ(sangue/gás) do anestésico, porque anestésicos com menores valores de λ(sangue/gás) apresentam equilíbrio mais rápido entre a pressão parcial alveolar e a pressão parcial inspirada (sendo esta igual a zero quando cessa a administração do anestésico). A taxa de recuperação também é proporcional à duração da anestesia porque as pressões parciais do anestésico no grupo muscular e no grupo adiposo aumentam com a duração. Durante a recuperação, o anestésico é redistribuído desses tecidos de alta capacidade e equilíbrio lento para o grupo ricamente vascularizado, assim reduzindo a taxa de queda da $P_{encéfalo}$.

prevê a potência; *um anestésico que tem um maior λ(óleo/gás) é mais potente e causa anestesia com menor pressão parcial*. Segunda, o coeficiente de partição sangue/gás prevê a velocidade de indução; *um anestésico que tem um λ(sangue/gás) menor tem um tempo de indução mais curto*. Em geral, há um equilíbrio entre indução rápida e potência elevada. Um anestésico que tem uma indução rápida, indicado por um pequeno λ(sangue/gás), costuma ter baixa potência, representada por um pequeno λ(óleo/gás). Ao contrário, um anestésico muito potente com um elevado λ(óleo/gás) costuma ter alto λ(sangue/gás) e, portanto, um tempo de indução longo (ver Quadro 15.1).

O **halotano** tem um alto λ(óleo/gás), propiciando alta potência e, portanto, baixa CAM; no entanto, o halotano também tem elevado λ(sangue/gás), que retarda a indução e a recuperação. O odor não-irritante do halotano o torna útil em anestesia pediátrica, mas ele está sendo cada vez mais substituído pelo **sevoflurano** nessa especialidade (ver adiante). Uma desvantagem do halotano é que seus metabólitos tóxicos podem causar hepatotoxicidade fatal. A incidência aproximada desse efeito adverso grave é de 1 em 35.000 adultos, mas é muito menor nas crianças; esse é outro motivo da manutenção do seu uso em anestesia pediátrica. Outro efeito adverso raro porém possivelmente fatal, mais freqüente com o halotano mas que por vezes ocorre com os outros anestésicos halogenados, é a **hipertermia maligna**. A susceptibilidade a essa reação adversa é hereditária, em geral uma mutação autossômica dominante nos canais de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático (também conhecido como **receptor rianodina**). Em indivíduos portadores dessa mutação, o halotano causa saída descontrolada de cálcio do retículo sarcoplasmático, com subseqüente tetania e produção de calor. A hipertermia maligna é tratada com **dantroleno**, um agente que bloqueia a liberação de cálcio pelo retículo sarcoplasmático.

O **isoflurano** e o **enflurano** são um pouco menos potentes do que o halotano [têm um menor λ(óleo/gás)], mas o equilíbrio é mais rápido porque têm menor λ(sangue/gás). O enflurano sofre metabolismo com liberação de fluoreto em maior grau do que o isoflurano e, portanto, há maior risco de toxicidade renal. Também induz atividade convulsiva no EEG de alguns pacientes. O isoflurano provavelmente é o anestésico geral mais usado no momento.

Embora seja menos potente do que o isoflurano e o enflurano, o **éter dietílico** ainda é bastante potente, com um λ(óleo/gás) bem alto. No entanto, por ser inflamável e ter indução muito lenta atribuível ao λ(sangue/gás) extremamente alto, esse agente não costuma mais ser usado nos Estados Unidos e na Europa. Nos países em desenvolvimento, porém, o baixo preço e a simplicidade de aplicação propiciam a continuação do uso.

O **óxido nitroso** tem um λ(sangue/gás) muito baixo e por isso o equilíbrio é muito rápido. No entanto, seu baixo λ(óleo/gás) provoca uma CAM muito alta, próxima de uma atmosfera. Assim, a necessidade de manter uma pressão parcial de oxigênio aceitável (normalmente acima de 0,21 atm) impede a anestesia plena apenas com óxido nitroso, e esse agente costuma ser associado a outros (ver Anestesia Balanceada, adiante).

O **desflurano** e o **sevoflurano** são anestésicos novos que, deliberadamente, têm baixo λ(sangue/gás); os tempos de equilíbrio entre a pressão parcial alveolar e a pressão parcial inspirada são quase tão curtos quando os do óxido nitroso. Além disso, são muito mais potentes do que o óxido nitroso porque os coeficientes de partição óleo/gás são mais altos. Sendo assim, esses agentes representam um grande avanço em relação aos anteriores. Entretanto, o desflurano é um mau agente indutor porque seu odor penetrante irrita as vias respiratórias e pode ocasionar tosse ou laringoespasmo. O sevoflurano tem odor adocicado, mas pode ser quimicamente instável quando exposto a alguns adsorventes de dióxido de carbono no aparelho de anestesia, sendo decomposto em um produto olefínico nefrotóxico. Essas desvantagens estão sendo superadas pelo aperfeiçoamento dos aparelhos, e a popularidade do sevoflurano vem crescendo.

ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS

Os anestésicos intravenosos, como os **barbitúricos** (ver também Cap. 11), permitem indução rápida. Os barbitúricos de ação ultracurta, como o **tiopental**, induzem anestesia cirúrgica em segundos. Como compostos não-voláteis, os agentes intravenosos diferem dos anestésicos inalatórios porque não podem ser removidos do corpo por ventilação. Conseqüentemente, deve haver grande cuidado durante sua administração para evitar depressão bulbar grave, cuja reversão é difícil. O principal método de remoção desses agentes do SNC é por redistribuição do GRV para o GM e, por fim, para o GA. Então, o metabolismo e/ou a excreção reduzem lentamente os níveis do fármaco no corpo (Fig. 15.13).

O **propofol** é um anestésico intravenoso importante, preparado em formulação intralipídica, que produz anestesia em velocidade semelhante aos barbitúricos de ação ultracurta. É rapidamente metabolizado, propiciando recuperação mais rápida do que os barbitúricos. O propofol é usado tanto para indução quanto para manutenção, sobretudo nos procedimentos curtos de cirurgia ambulatorial em que a eliminação rápida favorece a recuperação imediata e a alta precoce. A solução intralipídica de propofol pode ser fonte de infecção em situações raras, além de ser muito calórica; esses fatores podem ser importantes em

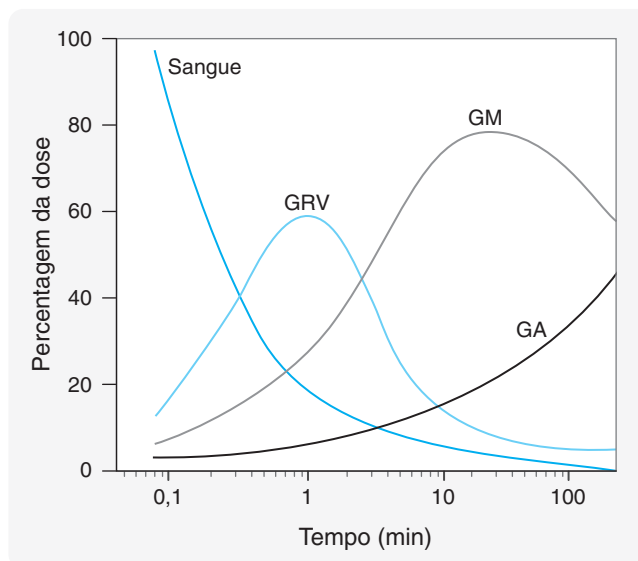



Fig. 15.13 Distribuição de um bolo de anestésico intravenoso. Quando é administrado um bolo de anestésico intravenoso, este é inicialmente transportado pelo sistema vascular até o coração e daí distribuído para os tecidos. O grupo ricamente vascularizado (GRV) recebe a maior percentagem do débito cardíaco; sua concentração anestésica aumenta com rapidez, atingindo o pico em um minuto. Então, a redistribuição do anestésico para o grupo muscular (GM) diminui rapidamente o nível de anestésico no GRV. Em função da baixíssima perfusão no grupo adiposo (GA), a redistribuição do GM para o GA só ocorre muito mais tarde. Observe que não há rápida redistribuição do GRV para o GM se o GM já tiver alcançado a saturação em razão da administração prolongada do anestésico (*não mostrada*); isso pode causar toxicidade significativa em caso de administração intravenosa contínua de barbitúricos por longos períodos. Novos agentes, como o propofol, devem ser eliminados por metabolismo rápido e, portanto, podem ser usados com segurança durante maiores períodos.

pacientes gravemente enfermos que podem receber infusões prolongadas de propofol.

O **etomidato** é um imidazol usado para indução de anestesia porque sua cinética é semelhante à do propofol. Esse agente causa depressão cardiopulmonar mínima, talvez em razão da peculiar ineficácia no sistema nervoso simpático.

Ao contrário dos agentes citados anteriormente, a **quetamina** produz anestesia dissociativa, na qual o paciente parece desperto, mas na verdade está em estado de analgesia e amnésia. A quetamina tem a propriedade incomum de elevar o débito cardíaco mediante aumento dos impulsos simpáticos; por isso, às vezes é útil em situações de traumatismo de emergência. No entanto, também pode provocar alucinações desagradáveis. Raramente é usada hoje.

FÁRMACOS ADJUVANTES

Os fármacos adjuvantes produzem outros efeitos desejáveis durante a cirurgia, mas não necessariamente causados pelos anestésicos gerais. Os benzodiazepínicos (ver Cap. 11), como **diazepam**, **lorazepam** e **midazolam**, são administrados com freqüência por suas propriedades ansiolíticas e amnésticas anterógradas. Esses agentes são administrados 15 a 60 minutos antes da indução da anestesia para acalmar o paciente e apagar a memória da indução, embora também possam ser usados para sedação intra-operatória. Se necessário, os efeitos dos benzodiazepínicos podem ser revertidos com o antagonista **flumazenil**.

Opióides (ver Cap. 16) como a **morfina** e o **fentanil** são usados por sua capacidade de produzir analgesia. Sua ação pode ser revertida por um antagonista como a **naltrexona**. No entanto, os opióides são amnésticos inadequados e costumam ser associados a um anestésico geral.

A associação de fentanil e **droperidol** produz analgesia e amnésia. Essa combinação, junto com o óxido nitroso, é chamada neuroleptanestesia (acrescenta-se o prefixo “neurolept” porque o droperidol é um antipsicótico butirofenona relacionado ao haloperidol; ver Cap. 12).

Os bloqueadores do receptor nicotínico da acetilcolina, como os inibidores competitivos **tubocurarina** e **pancurônio** ou o inibidor da despolarização, **succinilcolina**, são usados com freqüência para obter relaxamento muscular (ver Cap. 8). Os efeitos dos inibidores competitivos podem ser revertidos por um inibidor da acetilcolinesterase como a **neostigmina**.

ANESTESIA BALANCEADA

Nenhum fármaco isolado alcança todos os objetivos desejados da anestesia. Conseqüentemente, em um método chamado **anestesia balanceada** usam-se vários fármacos inalados e/ou intravenosos combinados para alcançar o estado anestésico. Os efeitos dos anestésicos gerais administrados simultaneamente são aditivos. Ou seja, 0,5 CAM de um anestésico inalatório associado a 0,5 CAM de outro equivale, em termos de potência, a 1 CAM de um deles sozinho.

O uso de uma mistura de anestésicos inalatórios permite alcançar os dois objetivos de potência e recuperação rápida. Por exemplo, embora o uso isolado de óxido nitroso geralmente seja inviável porque a CAM desse gás é maior do que a pressão atmosférica, o óxido nitroso é desejável por suas características de indução e recuperação rápidas e seu alto índice analgésico. Se o óxido nitroso fizer parte da mistura anestésica, é possível removê-lo rapidamente por ventilação durante a recuperação ou em uma situação de emergência. Matthew acordou logo da anestesia porque o óxido nitroso era responsável por cerca de metade de seu estado anestésico. Ele continuou atordoado em conseqüência da persistência do isoflurano. As vantagens da associação do isoflurano ao óxido nitroso incluem o baixo custo do isoflurano e a incidência relativamente baixa de efeitos adversos (sobretudo toxicidade hepática e renal) em comparação com outros anestésicos.

O uso do tiopental, um agente intravenoso, associado aos anestésicos inalatórios pelo Dr. Snow tem um motivo semelhante. Os agentes intravenosos de ação curta podem ser usados para induzir a fase III da anestesia cirúrgica com rapidez, permitindo que o paciente atravesse logo a excitação indesejável da fase II. Subseqüentemente, é possível manter a profundidade da anestesia com anestésicos inalatórios que podem ser removidos por ventilação, se necessário. Como os agentes intravenosos atuam de forma aditiva com os anestésicos inalatórios, será necessário menos de 1 CAM de anestésico inalatório durante toda a ação do agente intravenoso. Outro exemplo: o uso de altas concentrações de opióides em cirurgia cardíaca permite diminuição acentuada da pressão parcial do anestésico inalatório, reduzindo o risco de depressão cardiovascular e respiratória.

Por fim, a anestesia balanceada é clinicamente útil porque o anestesiologista tem mais controle quando usa um fármaco diferente para mediar cada efeito desejado. Por exemplo, se o cirurgião necessitar de maior relaxamento muscular, o anestesiologista pode aumentar a dose de um bloqueador neuromuscular sem que haja necessidade de aumentar a profundidade da anestesia com risco de depressão cardiopulmonar. Da mesma forma, pode-se administrar um opióide de ação curta em bolo imediatamente antes de uma manobra cirúrgica muito dolorosa.

MECANISMO DE AÇÃO DOS ANESTÉSICOS GERAIS

Apesar das intensas pesquisas, ainda não se conhece o mecanismo de ação exato dos anestésicos. A **hipótese unitária** afirma que um mecanismo comum é responsável pela ação de todos os anestésicos. Por outro lado, cada anestésico, ou cada classe de anestésico, pode ter seu próprio mecanismo de ação. A hipótese unitária é clássica, mas pesquisas recentes mostraram que a situação é mais complexa.

Uma questão relacionada diz respeito à existência de locais de ligação específicos dos anestésicos ou à ação inespecífica. Tradicionalmente, vários indícios sugeriram a ausência de um local de ação específico. Primeiro, moléculas de tamanhos e estruturas diferentes causam anestesia (Fig. 15.14). Considerando-se a hipótese unitária, é difícil imaginar um sítio de ligação ou uma molécula receptora específica capaz de acomodar tamanha diversidade de substâncias. Segundo, geralmente os estereoisômeros de anestésicos voláteis têm a mesma potência. Um critério para a ligação específica é que os estereoisômeros devem ter constantes de ligação diferentes e, portanto, potências diferentes. Por fim, até hoje não foram descobertos antagonistas farmacológicos dos anestésicos gerais, sugerindo a ausência de um sítio específico pelo qual um antagonista poderia competir com um anestésico geral.

A REGRA DE MEYER-OVERTON E A HIPÓTESE DE LIPOSSOLUBILIDADE

Qualquer mecanismo proposto de ação anestésica deve ser compatível com a Regra de Meyer-Overton, que sugere um

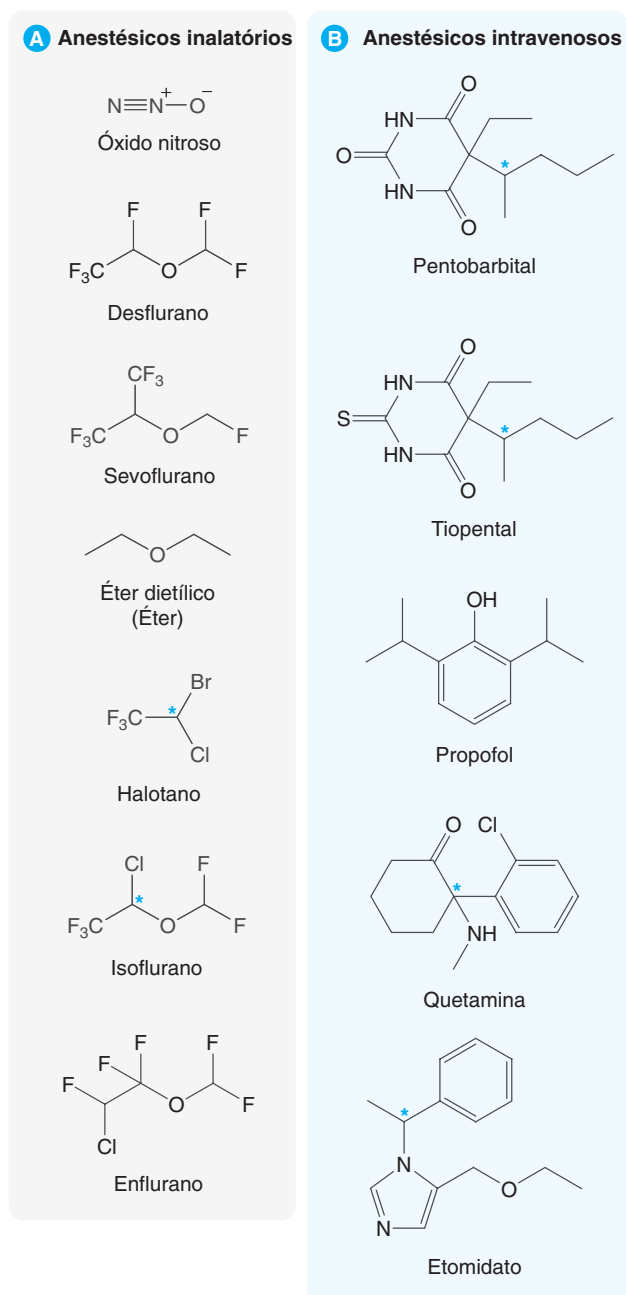



Fig. 15.14 Estruturas dos anestésicos gerais. **A.** Estruturas de alguns anestésicos inalatórios. **B.** Estruturas de alguns anestésicos intravenosos. A extrema variação nas estruturas dessas moléculas, todas capazes de produzir anestesia geral, sugere que nem todos os anestésicos gerais interagem com um único sítio receptor. *Indica carbonos onde a assimetria resulta em estruturas enantioméricas.

local de ação hidrofóbico. A **hipótese da lipossolubilidade**, que afirma que esse local de ação hidrofóbico é a dupla camada lipídica de uma membrana celular, pode justificar tanto a Regra de Meyer-Overton quanto a aparente inespecificidade da ação anestésica. De acordo com essa hipótese, há anestesia geral quando uma quantidade suficiente do anestésico se dissolve na dupla camada lipídica e é alcançada uma concentração fixa ("anestésica"). A maioria das teorias lipídicas afirma que o anestésico dissolvido perturba as propriedades físicas da dupla camada lipídica, o que, por sua vez, modifica a função de uma proteína da membrana excitável.

A pressão hiperbárica, aplicada utilizando um gás não-anestésico (p. ex., hélio), pode reverter a anestesia. Essa observação apóia as hipóteses de perturbação lipídica, porque os anestésicos dissolvidos em uma membrana aumentam seu volume (em cerca de 0,5%) e fluidez. Se essa expansão do volume for o mecanismo de anestesia geral, talvez por afetar as proteínas transmembrana excitáveis, a reversão das alterações do volume e fluidez com pressão poderia reverter a anestesia (isso é denominado hipótese do volume crítico).

A principal falha das hipóteses de perturbação lipídica é que não foi descoberto nenhum mecanismo que explique como a pequena magnitude da alteração do volume ou fluidez prevista modificaria a excitabilidade da membrana celular. A hipótese tem várias outras falhas específicas. Em primeiro lugar, estudos recentes mostraram que vários anestésicos intravenosos potentes (como barbitúricos, etomidato e esteróides anestésicos) exibem significativa estereosseletividade. Ou seja, um enantiômero é mais potente do que o outro. Segundo, muitas substâncias denominadas **não-anestésicas** ou **não-imobilizadoras** são quimicamente semelhantes a anestésicos conhecidos, mas não causam anestesia. Por exemplo, álcoois de cadeia linear com mais de 12 carbonos não têm atividade anestésica, embora seu λ(óleo/gás) seja maior do que o dos álcoois de cadeias mais curtas. Outras substâncias, chamadas **anestésicos de transição**, têm uma CAM muito maior do que a prevista pela Regra de Meyer-Overton.

Recentemente, foram propostos aperfeiçoamentos da Regra de Meyer-Overton para justificar as falhas citadas acima. Se for considerada a solubilidade interfacial (isto é, a solubilidade de uma substância em interface água-óleo) em vez da simples lipossolubilidade, a Regra de Meyer-Overton explica muito melhor a atividade de compostos de transição e não-anestésicos. É provável que isso signifique que os anestésicos atuam em uma interface hidrofóbica-hidrofílica. Exemplos dessa interface podem incluir uma interface água-membrana, uma interface proteína-membrana ou uma interface entre uma bolsa de proteínas hidrofóbicas e a luz hidrofílica de um poro condutor de íons.

EFEITOS SOBRE OS CANAIS IÔNICOS

As pesquisas atuais concentraram-se em proteínas que podem alterar a excitabilidade neuronal quando sofrem a ação de anestésicos, seja direta ou indiretamente. Os anestésicos afetam a condução axonal e a transmissão sináptica, mas a modulação da transmissão sináptica ocorre em menores concentrações anestésicas e, portanto, é provável que seja a ação farmacologicamente relevante. Conseqüentemente, acredita-se que os anestésicos atuem em menores concentrações nos canais iônicos controlados por ligantes do que nos canais iônicos controlados por voltagem. Há modulação pré-sináptica e pós-sináptica, embora as ações pós-sinápticas pareçam dominar.

Uma superfamília de canais controlados por ligantes que têm relação genética e estrutural é sensível à modulação por anestésicos em concentrações clinicamente relevantes. Os membros dessa superfamília têm cinco subunidades homólogas, cada uma delas com quatro regiões transmembrana. A sensibilidade aos anestésicos desses canais iônicos controlados por ligantes pode variar de acordo com a composição de suas subunidades. A superfamília inclui os receptores nicotínicos excitatórios de acetilcolina e 5-HT_3, bem como os receptores inibitórios de $GABA_A$ e de glicina (ver Fig. 8.2 e Fig. 11.8). Embora os receptores de glutamato, o principal neurotransmissor excitatório encefálico, não pertençam a essa

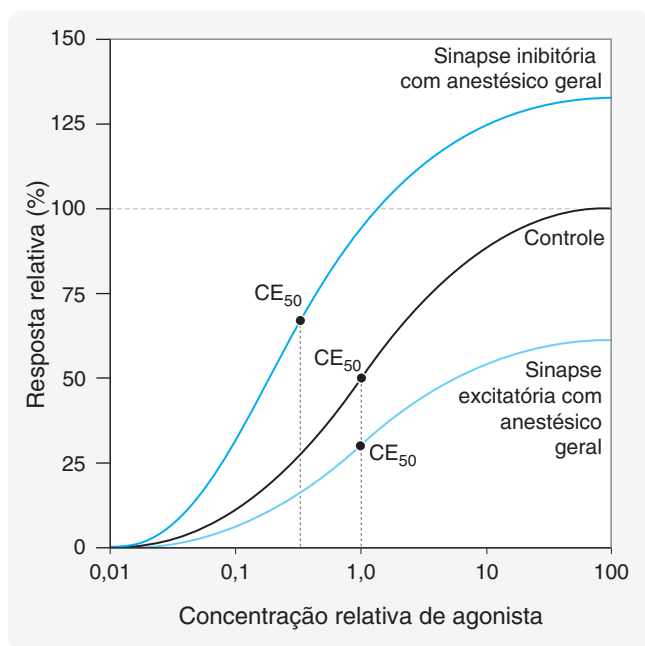



Fig. 15.15 Ações dos anestésicos em canais iônicos controlados por ligantes. Os anestésicos potencializam a ação de agonistas endógenos nos receptores inibitórios, como receptores de $GABA_A$ e glicina, e inibem a ação de agonistas endógenos nos receptores excitatórios, como os receptores nicotínicos de acetilcolina, $5\text{-}HT_3$ e glutamato NMDA. Nos receptores de $GABA_A$, os anestésicos reduzem a CE_{50} do GABA (isto é, o GABA torna-se mais potente) e aumentam a resposta máxima (isto é, o GABA torna-se mais eficaz). Acredita-se que o último efeito seja causado pela capacidade dos anestésicos de estabilizar o estado aberto do canal do receptor. Nos receptores excitatórios, os anestésicos reduzem a resposta máxima enquanto mantêm a CE_{50} inalterada; estas são as características farmacológicas da inibição não-competitiva.

superfamília, os receptores de glutamato NMDA também são modulados por alguns anestésicos (p. ex., quetamina e óxido nitroso).

Os receptores excitatórios (nicotínico de acetilcolina, $5\text{-}HT_3$ e NMDA) são inibidos por anestésicos. A ligação do anestésico a esses receptores reduz sua ativação máxima sem modificar a concentração de agonista necessária para atingir metade do efeito máximo (CE_{50}) (Fig. 15.15). Essa ação é compatível com inibição não-competitiva e um sítio de ação alostérico (ver também Cap. 2).

Em contrapartida, os receptores inibitórios ($GABA_A$ e glicina) são potencializados por anestésicos. A ligação do anestésico a esses receptores diminui a concentração de agonista necessária para atingir resposta máxima, e assim prolonga a corrente sináptica. As curvas de ativação desses receptores são desviadas para a esquerda (CE_{50} menor), e a resposta máxima também costuma aumentar porque os anestésicos estabilizam o estado aberto do receptor (Fig. 15.15).

Até recentemente, os receptores de $GABA_A$ pareciam ser os mais relevantes para a ação do anestésico geral, com base na sensibilidade dos receptores de $GABA_A$ às concentrações clínicas dos anestésicos e à grande variedade de agentes que agem nos receptores. No entanto, agora parece que os receptores de glicina e alguns receptores de acetilcolina neuronais são igualmente sensíveis aos muitos anestésicos e que anestésicos apolares como xenônio e ciclopropano (ambos já usados na prática clínica), além do óxido nitroso e da quetamina, inibem os receptores nicotínicos de acetilcolina e de glutamato NMDA. Assim, atualmente parece que um agente deve causar suficiente potencialização da inibição (p. ex., etomidato) ou inibição da excitação (p. ex., quetamina), ou uma mistura dos dois (p. ex., anestésicos voláteis), para produzir anestesia. Essa hipótese também sugere que a anestesia cirúrgica pode não representar apenas um estado neurológico.

As interações diretas entre anestésicos e proteínas provavelmente são responsáveis pelos efeitos dos anestésicos sobre os canais iônicos controlados por ligantes. Se os anestésicos ligarem-se ao poro dos canais excitatórios, podem fechar diretamente o canal. Por outro lado, os anestésicos podem ligar-se a outra parte da proteína e afetar a conformação do canal (e, assim, seu equilíbrio entre os estados aberto, fechado e dessensibilizado). Mutagênese direcionada ao local, fotoassociação e estudos cinéticos sugerem que a inibição de receptores excitatórios da acetilcolina provavelmente ocorre em um local no canal iônico que está no eixo central de simetria e em contato com as cinco subunidades. O local de ligação do anestésico aos receptores inibitórios de $GABA_A$ não pode ser o poro iônico porque é observada potencialização, não inibição, em concentrações clínicas. Na verdade, os receptores de $GABA_A$ não têm um trecho de aminoácidos hidrofóbicos que está presente no poro dos receptores excitatórios. Em vez disso, a mutagênese direcionada ao local sugere um local de ligação do anestésico na "parte externa" de uma das várias hélices alfa que revestem o canal iônico de $GABA_A$.

Embora as pesquisas atuais concentrem-se em sítios protéicos de ação anestésica, não foi encontrado nenhum local isolado que justifique a Regra de Meyer-Overton ou a farmacologia de todos os anestésicos gerais. Conseqüentemente, pode ser preciso associar a adoção dessas teorias de sítios protéicos ao abandono da hipótese unitária. No entanto, estão surgindo alguns novos princípios unificantes. Por exemplo, uma única mutação na hélice alfa da subunidade β_2 do receptor de $GABA_A$ que reveste o canal iônico (veja o parágrafo anterior) reduz a ação do etomidato nesse receptor. Essa mutação não tem efeito sobre a potência de anestésicos voláteis. Em contrapartida, a mutação equivalente na subunidade α reduz a resposta do canal aos anestésicos voláteis, mas não ao etomidato. Assim, embora diferentes classes de anestésicos ajam em diferentes subunidades do receptor de $GABA_A$, é possível que cada classe tenha ação semelhante na subunidade a que se liga e que a seletividade seja uma função da detalhada arquitetura de cada subunidade naquele local.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Os anestésicos inalatórios e intravenosos propiciam os componentes da anestesia geral, inclusive inconsciência, imobilidade e amnésia. A farmacodinâmica dos anestésicos gerais é peculiar. Os anestésicos têm curvas de dose-resposta íngremes e pequenos índices terapêuticos, além de não possuírem um antagonista farmacológico. De acordo com a Regra de Meyer-Overton, a potência de um anestésico geral pode ser prevista apenas por seu coeficiente de partição óleo/gás.

A farmacocinética dos anestésicos inalatórios pode ser planejada supondo-se que haja três compartimentos teciduais principais, perfundidos em paralelo. O equilíbrio da pressão parcial do anestésico no SNC com a pressão parcial inspirada ocorre em duas etapas: (1) equilíbrio entre a pressão parcial alveolar e a pressão parcial inspirada e (2) equilíbrio entre a pressão parcial no SNC e a pressão parcial alveolar. Com anestésicos limitados por ventilação, que têm elevado coeficiente de par-

tição sangue/gás, a primeira dessas etapas é lenta e limita a velocidade. Com anestésicos limitados por perfusão, que têm baixo coeficiente de partição sangue/gás, as duas etapas são rápidas e nenhuma limita claramente a taxa; alterações em qualquer uma delas podem afetar o tempo de indução. A recuperação ocorre aproximadamente como o inverso da indução, exceto porque também pode haver redistribuição de anestésico do grupo ricamente vascularizado para o grupo muscular e o grupo adiposo.

Ainda não foi encontrado o anestésico inalatório "ideal". Futuros pesquisadores podem tentar identificar um anestésico não-inflamável com alto λ(óleo/gás), baixo λ(sangue/gás), alto índice terapêutico, boa pressão de vapor, além de poucos ou nenhum efeito colateral significativo. Hoje, o uso combinado de adjuvantes e anestesia balanceada com múltiplos anestésicos inalatórios e/ou intravenosos alcança todos os objetivos da anestesia geral, inclusive indução rápida e um estado de analgesia, amnésia e relaxamento muscular.

O mecanismo de ação exato dos anestésicos gerais ainda é um mistério. Embora antes se acreditasse que o local de ação fosse a dupla camada lipídica, agora parecem mais prováveis as interações diretas com vários canais iônicos controlados por ligantes — membros das quatro hélices transmembrana, superfamília Cys-loop e família do receptor de glutamato. São necessárias outras pesquisas para elucidar os mecanismos de ação dos anestésicos gerais. Uma vez descobertos, no entanto, esses mecanismos podem esclarecer questões mais profundas, como a geração da própria consciência.

■ *Leituras Sugeridas*

Campagna JA, Miller KW, Forman SA. The mechanisms of volatile anesthetic actions. *N Engl J Med* 2003;348:2110–2124. (*Revisão do mecanismo de ação dos anestésicos gerais*.)

Eger EI. Uptake and distribution. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:74–95. (*Revisão da farmacocinética e da captação dos anestésicos inalatórios*.)

Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anesthetics. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:709–720. (*Revisão sucinta com bons diagramas*.)

Various authors. Molecular and basic mechanisms of anaesthesia. In: Hopkins PM, Lambert DG, Urban BW, eds. *Brit J Anesth* 2002;89:1–183. (*Compilação de revisões detalhadas de todas as principais teorias atuais sobre o mecanismo de ação dos anestésicos gerais*.)

Wiklund RA, Rosenbaum SH. Anesthesiology. *N Engl J Med* 1997; 37:1132–1151, 1215–1219. (*Revisão em duas partes de muitos aspectos da prática moderna de anestesiologia*.)

Winter PM, Miller JN. Anesthesiology. *Sci Am* 1985;252:124–131. (*Esse artigo sobre a abordagem clínica do anestesiologista é excelente*.)

Apêndice A

Abreviaturas e Símbolos

Símbolo		Definição
P_I	=	pressão parcial inspirada
P_E	=	pressão parcial expirada
P_{alv}	=	pressão parcial alveolar
P_{art}	=	pressão parcial arterial
P_{tecido}	=	pressão parcial em um tecido
$P_{vênula}$	=	pressão parcial em uma vênula
P_{RVM}	=	pressão parcial venosa mista
$P_{solvente}$	=	pressão parcial em um solvente
P_{SNC}	=	pressão parcial no sistema nervoso central
P_{GRV}	=	pressão parcial no grupo ricamente vascularizado
λ(óleo/gás)	=	coeficiente de partição que define a solubilidade de um gás em um solvente lipofílico como óleo
λ(sangue/gás)	=	coeficiente de partição que define a solubilidade de um gás no sangue
λ(tecido/gás)	=	coeficiente de partição que define a solubilidade de um gás em um tecido
λ(tecido/sangue)	=	coeficiente de partição que descreve a razão entre a solubilidade no tecido e no sangue
	=	λ(tecido/gás)/λ(sangue/gás)
τ	=	constante de tempo para equilíbrio de 63%
$\tau\{P_{alv} \rightarrow P_I\}$	=	constante de tempo para equilíbrio de 63% entre P_{alv} e P_I
$\tau\{P_{tecido} \rightarrow P_{alv}\}$	=	constante de tempo para equilíbrio de 63% entre P_{tecido} e P_{alv}
[A]	=	concentração do gás A, em termos de $L_{gás}/L_{solvente}$ ou mol/$L_{solvente}$
SNC	=	sistema nervoso central
GRV	=	grupo ricamente vascularizado (inclui SNC, fígado, rim)
GM	=	grupo muscular (inclui músculo, pele)
GA	=	grupo adiposo (inclui tecido adiposo)
GPV	=	grupo pouco vascularizado (inclui osso, cartilagem, ligamentos, tendões)
CRF	=	capacidade residual funcional do pulmão
V_{alv}	=	ventilação alveolar
DC	=	débito cardíaco
Q	=	taxa de perfusão
Vol_{tecido}	=	volume de tecido
CAM	=	concentração alveolar mínima (ou média)
P_{50}	=	pressão parcial alveolar suficiente para imobilidade em 50% dos pacientes ≡ CAM
PA_{50}	=	pressão parcial alveolar suficiente para causar analgesia em 50% dos pacientes
PL_{50}	=	pressão parcial alveolar suficiente para causar morte em 50% dos pacientes
CE_{50}	=	concentração de agonista necessária para ativar 50% dos canais

Apêndice B

Equações

Concentrações de Gás

Em uma mistura gasosa ideal: $[A]_{mistura} = n_A/V = P_A/RT$ {em termos de mol/L}
Em solução (Lei de Henry):
$[A]_{solução} = P_{solvente} \times \lambda(\text{solvente/gás})$ {em termos de $L_{gás}/L_{solvente}$}
$= P_{solvente} \times \lambda(\text{solvente/gás})/24{,}5$ {em termos de mol/$L_{solvente}$}
{onde n_A = moles do gás A, V = volume total, P_A = pressão parcial de A, R = constante universal dos gases, T = temperatura em *K*elvins}

Regra de Meyer-Overton

CAM $\approx 1{,}3/\lambda(\text{óleo/gás})$

Lei de Fick para Difusão Através de Membrana

Taxa de difusão = $D \times (A/l) \times \Delta P$
{onde D = constante de difusão; A = área de superfície; l = espessura; ΔP = diferença de pressão parcial}

Taxa de Absorção Capilar Alveolar

Taxa de absorção = $([A]_{art} - [A]_{RVM}) \times DC$ {em $L_{gás}$/min}
Taxa de absorção = $\lambda(\text{sangue/gás}) \times (P_{art} - P_{RVM}) \times DC$
{onde DC = débito cardíaco}

Constantes de Tempo de Equilíbrio (para equilíbrio de 63%)

τ = Capacidade Volumétrica/Velocidade de Fluxo
$\tau\{P_{tecido} \rightarrow P_{alv}\} \approx \tau\{P_{tecido} \rightarrow P_{art}\}$
= Capacidade Volumétrica do Tecido/Fluxo Sangüíneo no Tecido
= λ(tecido/sangue) $\times$ Volume de Tecido/Fluxo Sangüíneo no Tecido
$\tau\{P_{encéfalo} \rightarrow P_{art}\}$ = λ(encéfalo/sangue) $\times$ Volume do encéfalo/Fluxo sangüíneo encefálico
$P_{recipiente} = P_{fluxo}\,[1 - e^{-(t/\tau)}]$

Capacidade Volumétrica

Capacidade Volumétrica = $([A]_{compartimento} \times$ Volume do compartimento$)/[A]_{meio}$ {em equilíbrio}
= λ(compartimento/meio) $\times$ Volume do Compartimento

Pressão Parcial Venosa Mista

$P_{Venosa} = 0{,}75\ P_{GRV} + 0{,}18\ P_{GM} + 0{,}055\ P_{GA} + 0{,}015\ P_{GPV}$

Resumo Farmacológico Capítulo 15 Farmacologia dos Anestésicos Gerais

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos Graves e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
ANESTÉSICOS GERAIS INALATÓRIOS ***Mecanismo — Modulação de canais iônicos controlados por ligantes (mais provável)***				
Isoflurano **Enflurano**	Anestesia geral Suplemento de outros anestésicos em obstetrícia	*Depressão cardiovascular e respiratória, arritmias* *Hipertermia maligna* *Convulsões (com enflurano)*	Susceptibilidade à hipertermia maligna Convulsões (contra-indicação apenas ao enflurano)	Menos potente do que o halotano, porém a indução é mais rápida O odor penetrante irrita as vias respiratórias A hipertermia maligna é tratada com dantroleno Há maior risco de toxicidade renal com o enflurano do que com o isoflurano
Halotano	Anestesia geral	*Iguais aos do isoflurano.* *Além disso, pode causar hepatite e necrose hepática fatal*	Anestesia obstétrica Susceptibilidade à hipertermia maligna História de lesão hepática por exposição prévia ao halotano	Odor menos penetrante do que o isoflurano; útil em anestesia pediátrica por causa do odor não-irritante Os metabólitos tóxicos podem provocar hepatotoxicidade fatal em adultos Potência elevada, mas indução e recuperação lentas
Éter dietílico	Anestesia geral	*Iguais aos do isoflurano*	Susceptibilidade à hipertermia maligna	Potência relativamente alta, mas indução muito lenta O odor penetrante irrita as vias respiratórias Inflamável; não é usado com freqüência nos Estados Unidos
Óxido nitroso	Anestesia geral (geralmente é associado a outros agentes)	*Pode causar expansão de acúmulos de ar como pneumotórax, obstrução do ouvido médio, obstrução de alça intestinal e ar intracraniano*	Não deve ser administrado sem oxigênio Não deve ser administrado continuamente por mais de 24 horas Coleção de ar preexistente	Indução e recuperação rápidas, mas baixa potência Analgesia em concentrações subipnóticas A necessidade de manter uma pressão parcial de oxigênio aceitável impede a anestesia plena usando apenas óxido nitroso
Desflurano **Sevoflurano**	Anestesia geral	*Iguais aos do isoflurano.* *Além disso, o desflurano pode causar espasmo laríngeo*	Susceptibilidade à hipertermia maligna	Novos anestésicos com potência relativamente alta, além de indução e recuperação rápidas O desflurano irrita as vias aéreas. O sevoflurano pode exibir instabilidade química quando exposto a adsorventes de dióxido de carbono em alguns aparelhos de anestesia
ANESTÉSICOS GERAIS INTRAVENOSOS ***Mecanismo — Modulação de canais iônicos controlados por ligantes (mais provável)***				
Propofol	Indução e manutenção de anestesia Sedação de pacientes ventilados mecanicamente	*Depressão cardiovascular e respiratória* Reação no local da injeção	Hipersensibilidade ao propofol	Induz anestesia em velocidade semelhante aos barbitúricos de ação ultracurta e tem recuperação mais rápida do que estes; útil principalmente em cirurgias ambulatoriais curtas por causa de sua eliminação rápida
Tiopental	Indução de anestesia Narcoanálise Pressão intracraniana elevada Convulsões	*Iguais aos do propofol.* *Também pode causar espasmo laríngeo, anemia hemolítica e neuropatia radial* Ausência de reação no local da injeção	Porfiria intermitente aguda ou porfiria variegada	Barbitúrico de ação ultracurta capaz de induzir anestesia cirúrgica em segundos
Etomidato	Indução de anestesia	*Iguais aos do propofol.* *Também pode causar mioclônus*	Hipersensibilidade ao etomidato	Causa depressão cardiopulmonar mínima, talvez em razão da ineficácia no sistema nervoso simpático

Quetamina	Anestesia/analgesia dissociativa Único anestésico para procedimentos que não exigem relaxamento da musculatura esquelética	*Hipertensão, taquiarritmia, mioclônus, depressão respiratória, aumento da pressão intracraniana* Alucinações, sonhos realistas, sintomas psiquiátricos	Hipersensibilidade à quetamina Hipertensão grave	Antagonista do receptor NMDA Aumenta o débito cardíaco aumentando os impulsos simpáticos
BENZODIAZEPÍNICOS ***Mecanismo — Potencialização dos receptores $GABA_A$***				
Diazepam **Lorazepam** **Midazolam**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 11			
OPIÓIDES ***Mecanismo — Agonistas dos receptores de opióides***				
Morfina **Meperidina** **Fentanil** **Remifentanil**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 16			
BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES ***Mecanismo — Inibição despolarizante ou não-despolarizante dos receptores nicotínicos da acetilcolina***				
Tubocurarina **Pancurônio** **Vecurônio** **Cisatracúrio** **Mivacúrio** **Succinilcolina**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 8			

16

Farmacologia da Analgesia

Robert S. Griffin e Clifford J. Woolf

Introdução
Caso
Fisiologia
Transdução Sensorial: Excitação dos Neurônios Aferentes Primários
Condução da Periferia para a Medula Espinal
Transmissão no Corno Dorsal da Medula Espinal
Regulação Inibitória Local e Descendente na Medula Espinal
Fisiopatologia
Dor Clínica
Sensibilização Periférica
Sensibilização Central
Dor Neuropática
Enxaqueca
Classes e Agentes Farmacológicos
Agonistas dos Receptores Opióides
Mecanismos de Ação e Principais Efeitos Adversos
Morfina, Codeína e Derivados
Agonistas Sintéticos
Agonistas Parciais e Mistos
Antagonistas dos Receptores Opióides
Agentes Antiinflamatórios Não-Esteróides e Analgésicos Não-Opióides
Características Gerais
Agentes Específicos
Antidepressivos
Anticonvulsivantes e Antiarrítmicos
Antagonistas dos Receptores NMDA
Agonistas Adrenérgicos
Tratamento da Enxaqueca
Conclusão e Perspectivas Futuras
Agradecimentos
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Todos nós já experimentamos dor em resposta a um estímulo intenso ou nocivo. Essa dor fisiológica nos ajuda a evitar uma possível lesão, atuando como alerta precoce ao sinal protetor. Entretanto, a dor também pode ser incapacitante, como a que ocorre após traumatismo, durante a recuperação de uma cirurgia ou em associação a afecções clínicas caracterizadas por inflamação, como a artrite reumatóide. Em circunstâncias nas quais há lesão tecidual e inflamação, os estímulos nocivos provocam dor mais intensa do que o normal, devido a um aumento na excitabilidade do sistema somatossensorial, e estímulos que normalmente não causariam dor tornam-se dolorosos. Além disso, a lesão nervosa provocada por doença ou traumatismo, como nos casos de amputação, na infecção pelo HIV, na infecção pelo vírus varicela zoster (VZV), no tratamento citotóxico e no diabetes, produz dor que persiste por muito tempo após o desaparecimento da causa desencadeante. Nessas condições, alterações patológicas e algumas irreversíveis na estrutura e na função do sistema nervoso produzem dor intensa e intratável. Para esses pacientes, a dor constitui mais uma patologia do que um mecanismo de defesa fisiológico. Por fim, existem pacientes que sentem dor considerável na ausência de estímulos nocivos ou de inflamação ou lesão do sistema nervoso. Essa dor disfuncional, como aquela observada na cefaléia tensional, na fibromialgia ou na síndrome do intestino irritável, resulta de uma função anormal do sistema nervoso.

Essas categorias de dor — fisiológica, inflamatória, neuropática e disfuncional — são produzidas por vários mecanismos diferentes. A conduta ideal é a de que o tratamento seja direcionado mais para os mecanismos específicos do que para a supressão do sintoma da dor. Na atualidade, dispõe-se de diversos agentes farmacológicos para alívio da dor. Esses fármacos possuem mecanismos de ação que interferem na resposta dos neurônios sensitivos primários a estímulos sensoriais somáticos ou viscerais, com transmissão da informação ao cérebro e resposta perceptual a um estímulo doloroso. A discussão que se segue sobre a dor e a farmacologia dos analgésicos começa com a descrição dos mecanismos pelos quais os estímulos nocivos levam à percepção da dor. O capítulo prossegue analisando os processos responsáveis pelo aumento da sensibilidade à dor que ocorre em resposta à inflamação e a lesões do sistema nervoso. Por fim, o capítulo termina com a descrição dos mecanismos de ação das principais classes de fármacos utilizados para alívio da dor clínica.

■ Caso

JD, um adolescente de 15 anos de idade, sofre graves queimaduras ao tentar escapar de um incêndio em um prédio. As queimaduras extensas são de primeiro e segundo graus e atingiram grande parte do corpo, incluindo uma queimadura local de terceiro grau no antebraço direito. JD chega à emergência com dor intensa e é

tratado com morfina intravenosa em doses crescentes, até relatar o desaparecimento da dor. A dose de morfina é então mantida. No dia seguinte, o paciente é submetido a enxerto de pele na região da queimadura de terceiro grau. Durante a operação, o anestesista administra uma infusão intravenosa contínua de remifentanil, com uma dose de morfina por injeção intravenosa direta 15 minutos antes do término da operação. No final da cirurgia e nos quatro dias seguintes, JD recebe morfina intravenosa através de um dispositivo de analgesia controlado pelo paciente. À medida que as queimaduras vão cicatrizando, a dose de morfina é reduzida de modo gradativo e, por fim, substituída por um comprimido contendo a associação codeína/acetaminofeno. Três meses depois, JD queixa-se de acentuada perda da sensação ao toque na área do enxerto cutâneo. Descreve também uma sensação de formigamento persistente nessa área, com surtos ocasionais de dor aguda em punhalada. Após encaminhamento a uma clínica especializada em dor, JD recebe gabapentina oral, que reduz parcialmente os sintomas. Entretanto, retorna à clínica dois meses depois sentindo ainda uma dor intensa. Nessa ocasião, acrescenta-se a amitriptilina à gabapentina, e a dor é ainda mais aliviada. Três anos depois, a dor remanescente de JD desapareceu e ele não necessita mais de medicação; entretanto, a falta de sensibilidade no antebraço persiste.

QUESTÕES

- **1.** Que mecanismos produziram e mantiveram a dor de JD, que durou desde a exposição ao incêndio até o tratamento inicial?
- **2.** Qual foi o fundamento lógico para a seqüência de medicamentos utilizados durante o enxerto de pele?
- **3.** Por que a morfina teve a sua dose reduzida gradualmente e substituída por um comprimido com associação de codeína/acetaminofeno?
- **4.** Explique os mecanismos que poderiam produzir dor espontânea na região da queimadura de terceiro grau dentro de meses a anos após a cicatrização do enxerto cutâneo, bem como o fundamento lógico para o uso da gabapentina no tratamento da dor crônica de JD.

FISIOLOGIA

A **dor** é a conseqüência perceptual final do processamento neural de determinada informação sensorial. Em geral, o estímulo inicial surge na periferia e é transferido, sob múltiplos controles, através de transmissores sensoriais no sistema nervoso central (SNC) até o córtex. Esse sistema pode ser convenientemente analisado em termos dos locais de ação onde os fármacos intervêm para produzir analgesia. Em primeiro lugar, a transdução de estímulos nocivos externos e intensos despolariza as terminações nervosas periféricas de neurônios sensoriais primários de "alto limiar". Os neurônios sensoriais primários, denominados **nociceptores** pelo fato de responderem a estímulos nocivos, são de alto limiar, uma vez que necessitam de um forte estímulo capaz de lesar potencialmente o tecido para a despolarização de suas terminações nervosas. Os potenciais de ação resultantes são conduzidos até o SNC pelos axônios dos neurônios sensoriais aferentes primários, seguindo o seu trajeto inicialmente nos nervos periféricos e, a seguir, nas raízes dorsais que, em seguida, fazem sinapse em neurônios no corno dorsal da medula espinal. Os neurônios de projeção secundários transmitem a informação ao tronco encefálico e ao tálamo que, a seguir, transmitem sinais ao córtex, hipotálamo e sistema límbico. A transmissão é modulada em todos os níveis do sistema nervoso por interneurônios inibitórios e excitatórios remotos e de circuito local (Fig. 16.1).

TRANSDUÇÃO SENSORIAL: EXCITAÇÃO DOS NEURÔNIOS AFERENTES PRIMÁRIOS

As terminações nervosas periféricas das fibras nociceptoras sensoriais viscerais e somáticas aferentes respondem a estímulos térmicos, mecânicos e químicos (Fig. 16.2). Os canais iônicos/receptores altamente especializados sofrem mudanças na sua conformação em resposta a um ou mais desses estímulos e, portanto, medeiam a despolarização (gerador de potencial) necessária para iniciar um potencial de ação. A seguir, a freqüência e a duração dos potenciais de ação na fibra ativada transferem ao SNC as informações sobre o início, a intensidade e a duração do estímulo.

A sensibilidade à dor térmica depende de populações distintas de neurônios sensoriais primários: alguns tornam-se ativos

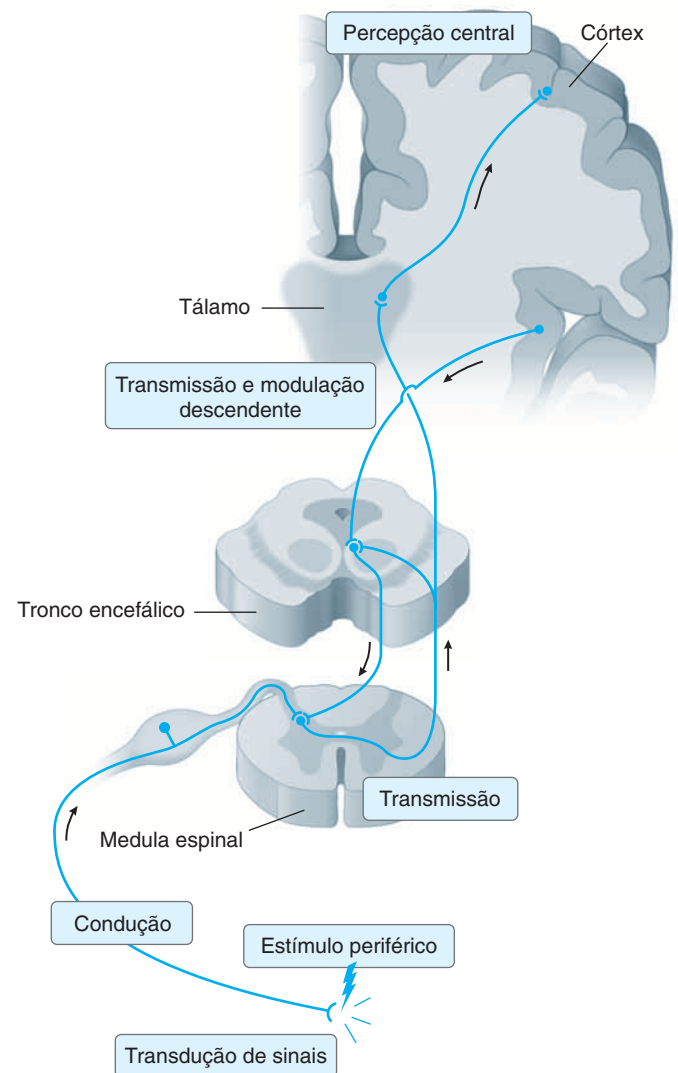



Fig. 16.1 Visão geral do circuito nociceptivo. A ativação da terminação nervosa periférica por um estímulo nocivo leva à geração de potenciais de ação que são conduzidos até o corno dorsal da medula espinal. A neurotransmissão no corno dorsal transmite o sinal a neurônios do SNC, que enviam o sinal ao cérebro. Esse circuito também está sujeito a controle modulador descendente.

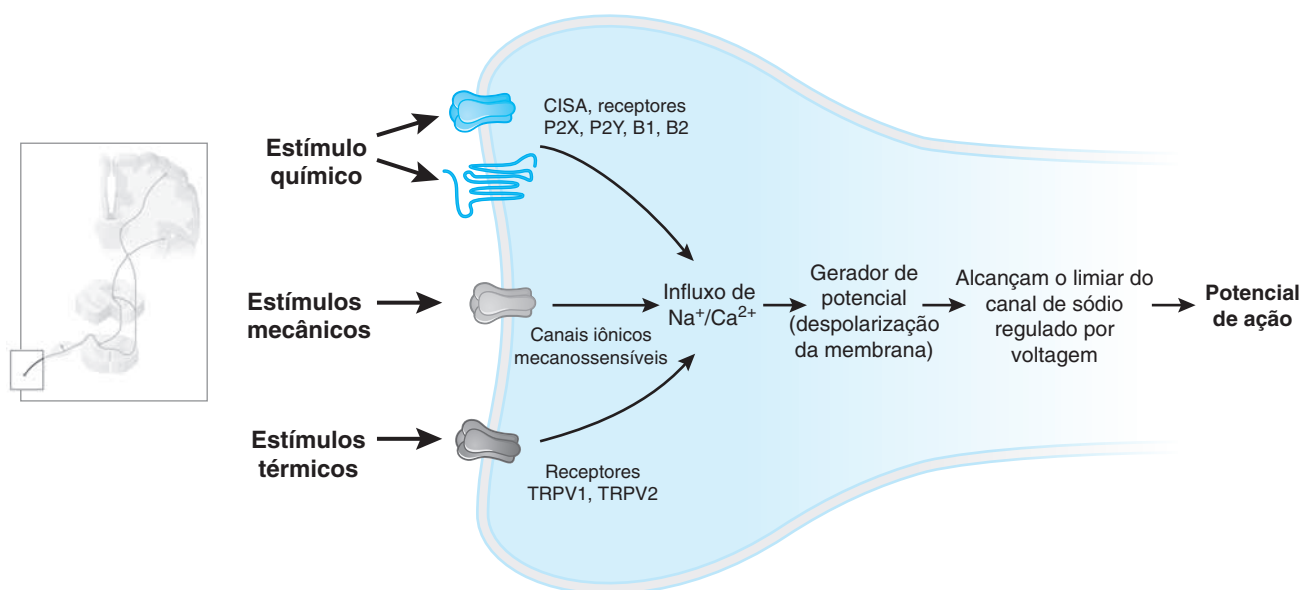



Fig. 16.2 Transdução periférica. Um evento sensorial térmico, químico ou mecânico ativa um receptor periférico específico, resultando em influxo de íons e despolarização da terminação nervosa periférica. Os estímulos térmicos ativam o receptor de potencial transitório (TRP), o receptor vanilóide 1 (TRPV1) ou a proteína semelhante ao receptor vanilóide TRP1 (TRPV2), que são canais catiônicos sensíveis ao calor. Os estímulos químicos conseguem ativar canais iônicos sensíveis ao ácido (CISA), canais P2X ou P2Y sensíveis ao ATP ou receptores B1 ou B2 sensíveis às cininas. Os estímulos mecânicos também podem levar a um influxo de íons e despolarização, porém a identidade molecular dos canais relevantes ainda não está estabelecida com certeza. Em cada caso, o potencial gerador induzido pelo sinal nociceptivo leva à produção de potencial de ação se for alcançado o limiar para a ativação do canal de sódio sensível à voltagem.

em temperaturas frias (<16ºC), enquanto outros respondem ao calor. Os neurônios sensores de dor ao calor produzem potenciais de ação em temperaturas acima de 42ºC. As respostas ao calor nocivo envolvem canais catiônicos não-seletivos termossensíveis, particularmente **TRPV1**, que é um membro da família do receptor de potência transitório (TRP) de canais iônicos. Esse canal torna-se ativo em resposta a um pH extracelular baixo, a ligantes químicos vanilóides, como a capsaicina (o ingrediente pungente da pimenta malagueta), ou ao calor acima de 42ºC. Além do TRPV1, um segundo receptor vanilóide, o **TRPV2**, só é ativado em temperaturas acima de 50ºC. Os estímulos de calor são transduzidos pelos canais de TRPV3 e TRPV4. Os canais iônicos sensíveis ao calor TRPV representam alvos para o desenvolvimento de novos fármacos destinados a interferir na sensação periférica de calor. No caso de JD, a sensação inicial de dor foi mediada através da ativação pelo calor de neurônios periféricos de alto limiar termossensíveis que expressam TRPV1 ou TRVP2. O frio é detectado por dois outros canais TRP, o TRPM8 para o frio e o TRPA1 para estímulos de frio intenso. O TRPM8 também é ativado pelo mentol, e o TRPA1 pelo óleo de mostarda, o ingrediente pungente presente na mostarda e wasabi.

De forma semelhante, uma subpopulação específica de terminações nervosas aferentes primárias (os mecanonociceptores de alto limiar) é excitada por estímulos mecânicos relativamente intensos, como beliscão ou picada de alfinete. Essa excitação é provavelmente mediada pelo TRPA1 e por uma família de canais catiônicos, os canais de sódio epiteliais degenerina (ENaC).

As terminações periféricas dos **neurônios nociceptores** respondem não apenas a estímulos térmicos e mecânicos, como também a múltiplos sinais químicos. Alguns agentes químicos excitam diretamente as terminações nervosas periféricas (**ativadores químicos**) enquanto outros aumentam a sensibilidade das terminações periféricas (**agentes sensibilizadores**). Os ligantes químicos conhecidos que induzem uma resposta somatossensorial estão associados, em sua maioria, a lesão celular ou inflamação. Esses ligantes químicos incluem prótons, íons potássio, ATP, aminas, citocinas, fator de crescimento de nervos e bradicinina. Por exemplo, a angina cardíaca é um evento nociceptivo que envolve a ativação de quimiotransdutores viscerais em neurônios nociceptores que inervam o coração. Esses quimiotransdutores são ativados por prótons que são liberados pelo tecido miocárdico inadequadamente perfundido.

Vários tipos diferentes de estímulos químicos podem excitar os neurônios nociceptores (Quadro 16.1). Em primeiro lugar, o pH extracelular baixo, que é observado na isquemia e na inflamação, produz um influxo de cátions despolarizante através do TRPV1 e **dos canais iônicos sensíveis a ácido (CISA)**. Os canais iônicos de sódio sensores de ácido pertencem a uma única superfamília, **degenerina/ENac**. Em segundo lugar, as concentrações extracelulares elevadas de ATP também sinalizam a presença de lesão celular, visto que a ruptura da célula libera concentrações de ATP da ordem de milimolares no espaço extracelular (onde a concentração de ATP é, em condições normais, muito baixa). Existem duas classes principais de receptor de ATP: os canais regulados por ligantes **P2X** e os receptores de ATP **P2Y** acoplados à proteína G.

As **cininas** representam um terceiro grupo de estímulos químicos que excitam as terminações nervosas periféricas dos neurônios sensoriais. Os peptídios de cinina são produzidos a partir de cininogênios por serina proteases, as calicreínas; em geral, esse processo ocorre no contexto da inflamação e da lesão tecidual. As cininas atuam através da estimulação dos receptores de **bradicinina B1** e **B2**. O receptor B2 é expresso de modo constitutivo em todo o sistema nervoso, enquanto a expressão do receptor B1 é induzida em resposta ao lipopolissacarídio bacteriano e às citocinas inflamatórias IL-1β, TNF-α, IL-2 e IL-9. Ambos os receptores de cinina estão acoplados à proteína G e aumentam o cálcio intracelular através da produção de inositol 1,4,5-trifosfato. A ativação do receptor B2 também leva à formação das prostaglandinas E_2 e I_2. No caso descrito

QUADRO 16.1 Receptores de Transdução Quimiossensíveis Expressos por Neurônios Nociceptores

ESTÍMULO NOCICEPTIVO	RECEPTORES	TIPO DE RECEPTOR
pH baixo (H^+)	CISA	Canal iônico regulado pelo pH
ATP	P2X P2Y	Canal iônico regulado por ligante Receptor acoplado à proteína G
Peptídios de cininas	B1 B2	Receptor acoplado à proteína G_q Receptor acoplado à proteína G_q

na introdução, como a sensação de calor foi seguida de lesão por queimadura, esses mediadores químicos contribuíram ainda mais para a dor de JD.

Cada um desses receptores quimiossensíveis representa um alvo potencial para o futuro desenvolvimento de fármacos. Os antagonistas dos CISA ou P2X/P2Y e os antagonistas dos receptores β1 ou β2 poderiam ser úteis para reduzir a dor aguda causada por lesão tecidual e inflamação. Além disso, estes antagonistas poderiam desempenhar um papel na prevenção da sensibilização periférica durante a dor inflamatória (ver adiante).

CONDUÇÃO DA PERIFERIA PARA A MEDULA ESPINAL

Os axônios dos neurônios aferentes primários conduzem a informação das terminações periféricas para o SNC. Esses neurônios podem ser classificados em três grupos principais, de acordo com a sua velocidade de condução e calibre; esses grupos também apresentam diferentes sensibilidades a estímulos e padrões distintos de terminações centrais. O primeiro grupo (**Aβ**) consiste em fibras de condução rápida, que respondem com baixo limiar de estímulos a estímulos mecânicos e que são ativadas por toque leve, vibração ou movimento de pêlos. As fibras Aβ fazem sinapse em neurônios do SNC localizados no corno dorsal da medula espinal e nos núcleos da coluna dorsal do tronco encefálico. A segunda população (**Aδ**) inclui fibras que conduzem com velocidade intermediária e respondem a estímulos de frio, calor e mecânicos de alta intensidade. As fibras do terceiro grupo (**fibras C**) conduzem lentamente, fazem sinapse na medula espinal e respondem, tipicamente, de modo multimodal; são capazes de produzir potenciais de ação em resposta ao calor, temperatura morna, estímulos mecânicos intensos ou irritantes químicos (nociceptores polimodais). Algumas fibras C aferentes (denominadas fibras *silenciosas*) não podem ser ativadas normalmente, porém tornam-se apenas responsivas durante a inflamação. As fibras Aδ e C terminam nas lâminas mais superficiais do corno dorsal (lâminas I e II).

Para que ocorra condução, os canais iônicos de sódio regulados por voltagem devem converter a despolarização da terminação periférica em potencial de ação. Seis tipos de canais de sódio regulados por voltagem são expressos nos neurônios aferentes primários, dos quais quatro, $Na_v1,7$, $Na_v1,8$, $Na_v1,9$ e Na_x, são expressos exclusivamente em aferentes primários. A ocorrência de uma mutação de ganho de função em $Na_v1,7$ contribui para a eritromelalgia, um distúrbio hereditário associado a dor em queimação intensa, que ocorre em resposta a estímulos térmicos leves, através da produção de hiperexcitabilidade dos nociceptores. Os $Na_v1,8$ e $Na_v1,9$ são seletivamente expressos em neurônios de pequeno calibre, cuja maior parte só responde a estímulos periféricos de alto limiar (nociceptores). Esses dois tipos de canais também apresentam limiares de ativação mais altos e inativam mais lentamente do que outros canais de sódio neuronais regulados por voltagem. Em virtude de seu padrão de expressão específico nas fibras de dor, o $Na_v1,8$ e o $Na_v1,9$ representam alvos farmacológicos de interesse particular. O bloqueio seletivo desses canais de sódio específicos de neurônios sensoriais pode inibir a dor induzida na periferia sem bloquear a sensibilidade tátil ou a função motora somática ou autônoma e sem atuar sobre os canais de sódio do SNC ou cardiovasculares. Na atualidade, o uso de agentes bloqueadores dos canais de sódio, como anestésicos locais (ver Cap. 10) e anticonvulsivantes (ver Cap. 14), é limitado pelos efeitos adversos associados ao bloqueio não-seletivo dos canais de sódio regulados por voltagem.

TRANSMISSÃO NO CORNO DORSAL DA MEDULA ESPINAL

Os potenciais de ação gerados nos aferentes primários induzem a liberação de neurotransmissores ao alcançarem suas terminações axônicas centrais no corno dorsal da medula espinal. Os **canais de cálcio regulados por voltagem tipo-N** desempenham um papel significativo no controle dessa liberação de transmissores das vesículas sinápticas. A ômega-conotoxina, um veneno de molusco de ocorrência natural, atua como bloqueador seletivo dos canais de cálcio de tipo-N; na atualidade, utiliza-se um composto mimético sintético desse peptídio, a **ziconitida**, no tratamento das condições de dor intensa. Entretanto, esses bloqueadores dos canais de cálcio também alteram a função dos neurônios simpáticos (produzindo hipotensão) e de muitos neurônios centrais (afetando a função cognitiva). Por conseguinte, o uso desses agentes limita-se à sua administração intratecal, num esforço de localizar seus efeitos na medula espinal. Os bloqueadores dos canais de cálcio uso-dependentes de tipo-N podem apresentar um maior índice terapêutico, com efeitos adversos menos graves. Os fármacos que se ligam à subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio, como a gabapentina e a pregabalina, também podem produzir sua ação analgésica ao reduzir a liberação de transmissores.

A transmissão sináptica no corno dorsal, entre os aferentes primários das fibras C e os neurônios de projeção secundários, possui componentes rápidos e lentos (Fig. 16.3). O glutamato medeia a transmissão excitatória rápida entre os neurônios sensoriais primários e secundários. Os **neuropeptídios**, como as taquicininas — a **substância P** e o **peptídio relacionado com o gene da calcitonina (CGRP)** — e outros **neuromoduladores sinápticos**, incluindo a neurotrofina, o **fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)**, são co-liberados com o glutamato e produzem efeitos sinápticos mais lentos através de sua ação sobre os receptores metabotrópicos acoplados à proteína G e receptores de tirosinocinases. A presença desses peptídios co-

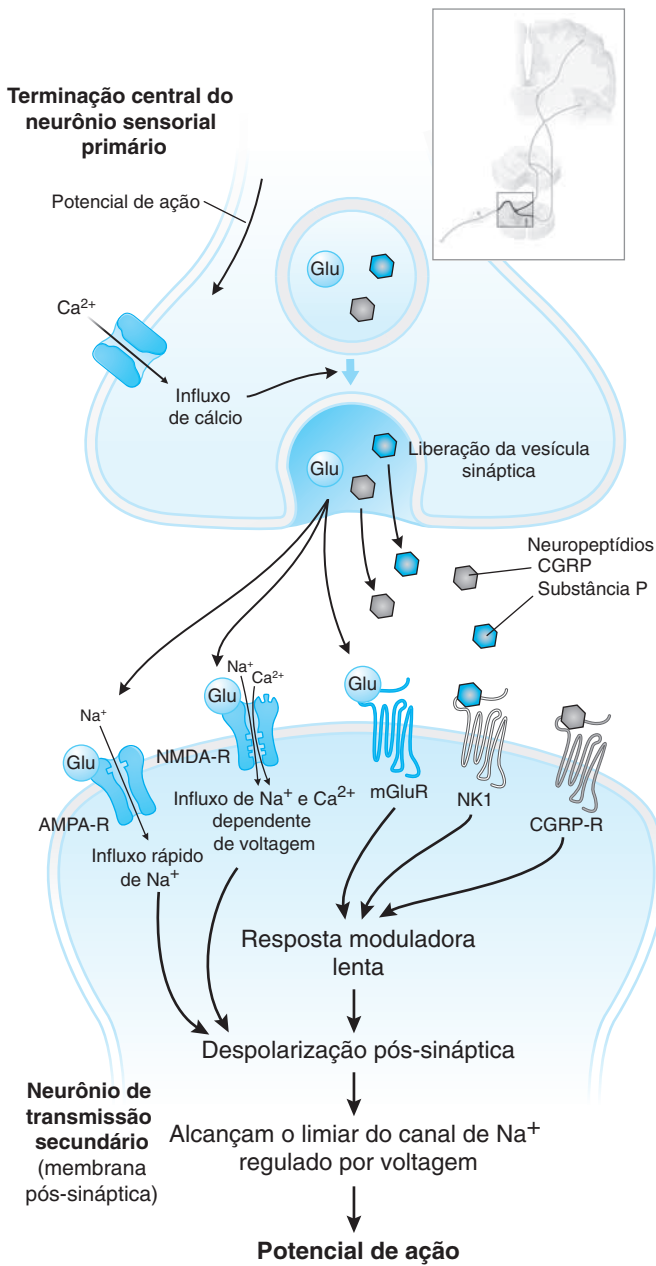



Fig. 16.3 Neurotransmissão no corno dorsal da medula espinal. Um potencial de ação que se inicia da periferia ativa os canais de cálcio pré-sinápticos sensíveis à voltagem, resultando em influxo de cálcio e liberação subseqüente das vesículas sinápticas. A seguir, os neurotransmissores liberados (isto é, glutamato e neuropeptídios, como o peptídio relacionado com o gene da calcitonina [CGRP] e a substância P) atuam sobre receptores pós-sinápticos. A estimulação dos receptores de glutamato ionotrópicos leva a uma despolarização pós-sináptica rápida, enquanto a ativação de outros receptores moduladores medeia uma despolarização mais lenta. A despolarização pós-sináptica, quando suficiente, leva à produção de potencial de ação (geração de sinal) no neurônio transmissor secundário.

liberados proporciona uma considerável plasticidade funcional da transmissão da dor dependente do uso. A função fisiológica dos neuropeptídios na transmissão sináptica envolve respostas de sinalização a estímulos de intensidade particularmente alta, visto que a liberação das vesículas sinápticas contendo neuropeptídios requer uma freqüência mais alta e seqüências de potenciais de ação de duração mais longa do que a liberação das vesículas contendo glutamato.

REGULAÇÃO INIBITÓRIA LOCAL E DESCENDENTE NA MEDULA ESPINAL

A transmissão sináptica na medula espinal é regulada pelas ações interneurônios inibitórios locais e projeções que descem do tronco encefálico para o corno dorsal. Como esses sistemas podem limitar a transferência da informação sensorial para o cérebro, eles representam um importante local de intervenção farmacológica. Os principais neurotransmissores inibitórios no corno dorsal da medula espinal são os peptídios **opióides**, a **norepinefrina**, a **serotonina (5-HT)**, a **glicina** e o **GABA** (Fig. 16.4). A fisiologia dos receptores de GABA é discutida no Cap. 11.

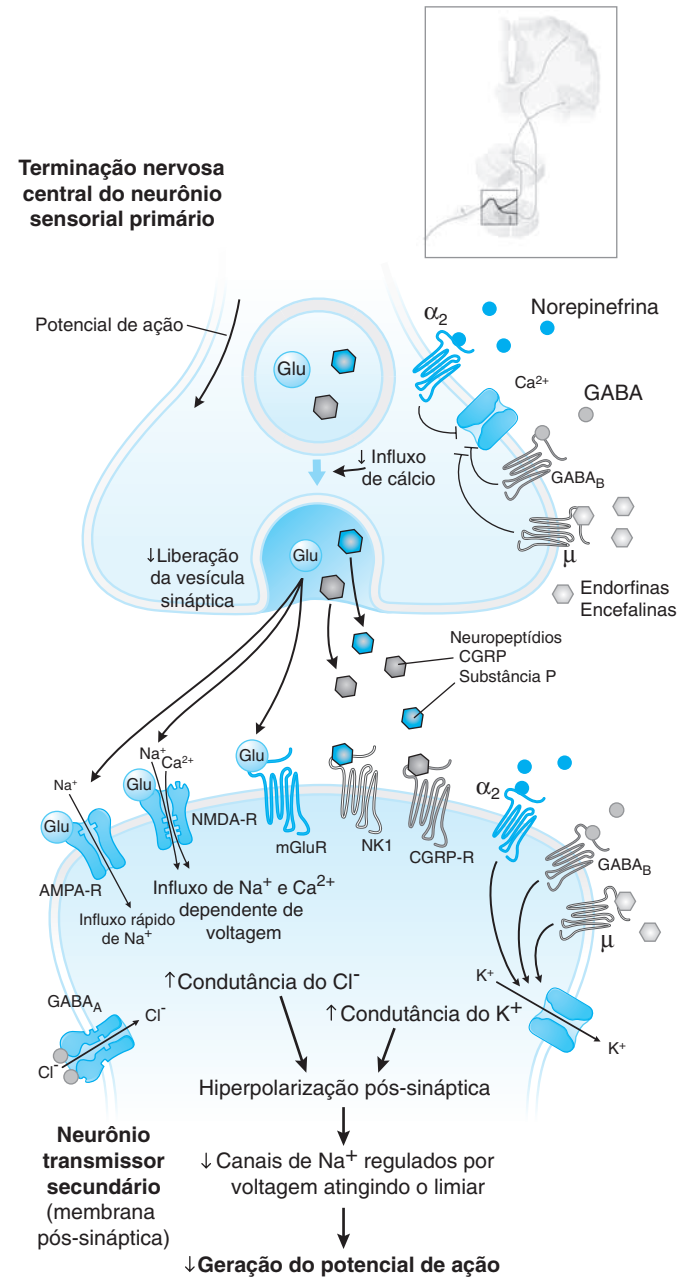



Fig. 16.4 Regulação inibitória da neurotransmissão. A norepinefrina, o GABA e os opióides liberados por neurônios inibitórios descendentes e/ou de circuito local atuam em nível tanto pré-sináptico quanto pós-sináptico, inibindo a neurotransmissão. A inibição pré-sináptica é mediada através da atividade reduzida dos canais de cálcio sensíveis à voltagem, enquanto a inibição pós-sináptica é mediada primariamente pelo aumento do influxo de cloreto e efluxo de potássio.

Os peptídios opióides inibem a transmissão sináptica e são liberados em vários locais do SNC em resposta a estímulos nocivos. Todos os peptídios opióides endógenos, que incluem a **β-endorfina**, as **encefalinas** e as **dinorfinas**, compartilham a seqüência N-terminal Tyr-Gly-Gly–Phe-Met/Leu. Os opióides são liberados proteoliticamente das proteínas precursoras maiores, a pró-opiomelanocortina, a proencefalina e a prodinorfina. Os receptores opióides são divididos em três classes, designadas como **μ**, **δ** e **κ**, que possuem receptores acoplados à proteína G que atravessam sete vezes a membrana. Os receptores opióides μ medeiam a analgesia induzida pela morfina. Essa conclusão baseia-se na observação de que o camundongo com nocaute do receptor de opióides μ não apresenta analgesia nem efeitos colaterais em resposta à administração de **morfina**. Os peptídios opióides endógenos são seletivos para seus receptores; as dinorfinas atuam primariamente sobre os receptores κ, enquanto tanto as encefalinas quanto a β-endorfina atuam sobre os receptores μ e δ. Os efeitos da sinalização dos receptores opióides consistem em redução da condução de cálcio pré-sináptica, aumento da condutância pós-sináptica de potássio e redução da atividade da adenil ciclase. A primeira função impede a liberação pré-sináptica de neurotransmissores; a segunda reduz as respostas neuronais pós-sinápticas a neurotransmissores excitatórios; e o papel fisiológico da última permanece desconhecido.

Os opióides produzem analgesia através de sua ação no cérebro, no tronco encefálico, na medula espinal e nas terminações periféricas dos neurônios aferentes primários. No cérebro, os opióides alteram o humor, produzem sedação e diminuem a reação emocional à dor. No tronco encefálico, os opióides aumentam a atividade das células que fornecem inervação inibitória descendente à medula espinal; neste local, provocam também náusea e depressão respiratória. Os opióides espinais inibem a liberação das vesículas sinápticas dos aferentes primários e hiperpolarizam os neurônios pós-sinápticos. Há também evidências de que a estimulação dos receptores opióides periféricos diminui a ativação dos aferentes primários. Acredita-se que a ação dos opióides nesses locais de distribuição seriada tenha um efeito sinérgico, inibindo fluxo de informação da periferia para o cérebro.

A norepinefrina é liberada por projeções que descem do tronco encefálico para a medula espinal. O receptor α_2-adrenérgico, um receptor acoplado à proteína G que atravessa sete vezes a membrana (ver Cap. 9), constitui o principal receptor da norepinefrina na medula espinal. A exemplo da ativação dos receptores opióides, a ativação dos receptores α_2-adrenérgicos abre os canais de potássio pós-sinápticos, inibe os canais de cálcio pré-sinápticos regulados por voltagem e também inibe a adenil ciclase. Devido à expressão tanto pré-sináptica quanto pós-sináptica dos receptores α_2-adrenérgicos, a liberação de norepinefrina espinal pode reduzir a liberação das vesículas pré-sinápticas e também diminuir a excitação pós-sináptica. Algumas vezes a **clonidina**, um agonista do receptor α_2-adrenérgico, é utilizada no tratamento da dor, embora essa aplicação seja limitada pelos seus efeitos adversos, que incluem sedação e hipotensão postural. A serotonina também é liberada na medula espinal por projeções que descem do tronco encefálico. Esse neurotransmissor atua sobre vários subtipos de receptores, que medeiam efeitos tanto excitatórios quanto inibitórios sobre a nocicepção. O canal regulado pelo ligante 5-HT3 pode ser responsável pelas ações excitatórias da serotonina na medula espinal; vários dos receptores de 5-HT acoplados à proteína G podem mediar as ações inibitórias da 5-HT. Em vista desta complexidade, o mecanismo do efeito analgésico ainda não está totalmente elucidado. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina foram testados no tratamento da dor, porém, de modo geral, tiveram pouco efeito benéfico. Os inibidores seletivos da recaptação de norepinefrina (NE) exercem uma ação analgésica, assim como os inibidores duplos da recaptação de NE/5-HT, como a **duloxetina**. O **tramadol**, um opióide de ação central fraco, também possui ações monoaminérgicas e é amplamente utilizado no tratamento da dor leve. Sua eficácia relativamente fraca como agente isolado aumenta quando associado com acetaminofeno, e a ausência de potencial de abuso torna esse fármaco atraente para prescrição.

Outros compostos também desempenham papéis reguladores na medula espinal. Recentemente, os **receptores de canabinóides** e os **canabinóides endógenos** tornaram-se o foco de pesquisa sobre a regulação da dor. Existem dois receptores de canabinóides, ambos acoplados à proteína G: o CB1, expresso no cérebro, na medula espinal e nos neurônios sensoriais; e o CB2, expresso em tecidos não-neurais, em grande parte nas células imunes, incluindo a microglia. Foram identificados diversos canabinóides endógenos, incluindo membros das famílias da **anandamida** e **2-araquidonilglicerol** (2AG). A anandamida e o 2-AG são sintetizados por vias separadas para uso imediato, sem armazenamento. A anandamida possui eficácia relativamente baixa nos receptores CB1 e CB2, enquanto o 2-AG exibe alta eficácia em ambos os receptores. A depuração da anandamida é mediada pela ácido graxo amido hidrolase (FAAH), enquanto o 2-AG é depurado através da monacil glicerol lipase. Evidências informais sugerem que a maconha possui um efeito analgésico em pacientes com neuropatia da AIDS ou esclerose múltipla. Agonistas seletivos dos receptores de canabinóides e inibidores da FAAH em fase de desenvolvimento poderão ser úteis para o manejo da dor. Os dados pré-clínicos implicaram especificamente o receptor CB1 como mediador da analgesia após um evento estressante, enquanto os receptores CB2 são supra-regulados na microglia da medula espinal após lesão de nervos periféricos.

Os canabinóides endógenos poderiam modular a dor através de receptores de canabinóides localizados perifericamente ou na medula espinal, que afetam a transmissão nociceptiva, ou através de receptores na substância cinzenta periaqueductal, que afetam as projeções inibitórias descendentes. Os agonistas CB1 de ação central poderiam exercer efeitos psicotrópicos e podem apresentar potencial de abuso. Os antagonistas dos receptores CB podem ser úteis no manejo do comportamento de busca de opióides, e foi constatado que o antagonista do receptor CB1, o **rimonabanto**, é seguro e efetivo no tratamento da obesidade em estudos clínicos de fase III. Teoricamente, os antagonistas dos receptores CB podem exercer uma ação de intensificação da dor ao remover o tônus endocanabinóide.

FISIOPATOLOGIA

O circuito de processamento da dor descrito anteriormente é responsável pela produção de dor **nociceptiva aguda**, uma sensação adaptativa fisiológica produzida apenas por estímulos nocivos que atua como sinal de alerta ou protetor. Existem algumas situações clínicas, como traumatismo agudo, trabalho de parto ou cirurgia, em que é necessário controlar a dor nociceptiva. Nessas circunstâncias, a via da dor pode ser interrompida pelo bloqueio da transmissão com anestésicos locais (ver

Cap. 10) ou pela administração de opióides em altas doses. Os opióides podem ser de ação rápida, como o **remifentanil** para uso intra-operatório, ou de ação mais lenta, como a **morfina**; quando administrada no perioperatório, a morfina mantém a sua atividade para o controle da dor no pós-operatório.

Tanto a inflamação periférica quanto a lesão do sistema nervoso produzem dor, que se caracteriza por **hipersensibilidade** a estímulos nocivos e inócuos e por **dor espontânea** que surge na ausência de qualquer estímulo óbvio. A compreensão dos mecanismos responsáveis por esses tipos de dor clínica irá facilitar tanto o uso apropriado dos fármacos atualmente disponíveis quanto o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

DOR CLÍNICA

O tratamento ideal da dor deve basear-se na identificação e atuação sobre os mecanismos precisos da dor que operam em determinado paciente. Entretanto, as síndromes de dor clínica podem envolver uma combinação de mecanismos, e existem poucos instrumentos diagnósticos disponíveis para identificar quais os mecanismos particulares responsáveis. Pode ser complicado tratar as condições de dor crônica, e o tratamento efetivo exige habitualmente o uso de múltiplos fármacos (polifarmácia) para obter o efeito terapêutico ideal e reduzir os efeitos adversos. As condições de dor inflamatória crônica exigem o uso de fármacos que reduzem a resposta inflamatória; esses agentes podem corrigir os distúrbios inflamatórios subjacentes (tratamento modificador da doença) e também reduzir a dor. Por exemplo, os **agentes antiinflamatórios não-esteróides (AINE)** (ver Cap. 41) constituem a primeira linha de tratamento para a artrite reumatóide. Ao reduzir a inflamação, essa intervenção pode diminuir a liberação de ligantes químicos que sensibilizam as terminações nervosas periféricas e, portanto, impedir a sensibilização periférica (ver adiante). Outros tratamentos antiinflamatórios modificadores da doença, que também podem reduzir a dor, incluem inibidores das citocinas ou agentes seqüestradores, como inibidores do TNF-α e agentes imunossupressores.

Os principais agentes utilizados no tratamento da maioria das condições de dor neuropática ou disfuncional não-inflamatórias não são geralmente modificadores da doença, visto que os processos mórbidos subjacentes não são conhecidos (p. ex., fibromialgia) ou mostram-se refratários aos tratamentos atualmente disponíveis (p. ex., dor neuropática). A dor neuropática associada a lesão do tecido nervoso periférico, lesão da medula espinal ou acidente vascular cerebral necessita comumente do uso de diversos agentes para aliviar os sintomas da dor. Em geral, na dor não-maligna, os opióides têm sido utilizados como último recurso, devido a seus efeitos adversos e ao potencial de desenvolvimento de tolerância e dependência física (ver Cap. 17). Todavia, nesses últimos anos, os opióides têm sido cada vez mais utilizados no manejo da dor crônica não associada ao câncer, apesar dos riscos de induzir um comportamento de busca da droga numa população bastante grande de pacientes, bem como de favorecer a oportunidade de desvio das drogas para uso ilícito.

A dor aguda intensa causada por lesão ou inflamação é habitualmente tratada com opióides, tramadol e AINE de ação rápida. Por exemplo, a dor que ocorre em caso de fratura pode ser aliviada efetivamente pelo opióide remifentanila, cuja ação e depuração são rápidas. Um procedimento cirúrgico mais sério, envolvendo lesão tecidual que leva tempo para cicatrizar, pode exigir o uso de agentes e ação mais longa para controlar a dor no pós-operatório. As condições de dor inflamatória aguda, como a pancreatite, são freqüentemente tratadas com morfina. A gota, um segundo exemplo de distúrbio inflamatório agudo que provoca dor intensa, é habitualmente tratada com indometacina (um AINE) para reduzir rapidamente a dor, enquanto os agentes mais específicos modificadores da doença são utilizados para corrigir o distúrbio subjacente a longo prazo (ver Cap. 47).

SENSIBILIZAÇÃO PERIFÉRICA

Diversos estímulos periféricos podem induzir os neurônios aferentes primários a baixar seus limiares de ativação e aumentar a sua responsividade (Fig. 16.5). Essas alterações, que constituem a **sensibilização periférica**, podem resultar em **alodinia**, em que estímulos normalmente inócuos são percebidos como dolorosos, e em **hiperalgesia**, em que estímulos de alta intensidade são percebidos como mais dolorosos do que o habitual no local de lesão (zona de hiperalgesia primária). Os mecanismos responsáveis pela hiperalgesia primária envolvem alterações diretas na transdução, bem como alterações indiretas induzidas pela liberação de moléculas efetoras. Um exemplo de transdução alterada é a ativação repetida pelo calor do receptor TRPV1, que reduz o seu limiar de ativação, de modo que possa ser ativado por estímulos mornos (38-40ºC) que normalmente não são dolorosos. Os principais efetores conhecidos que produzem sensibilização periférica são os mediadores inflamatórios bradicinina, prótons, histamina, prostaglandina E_2 e fator de crescimento do nervo (NGF). Prostaglandina E_2 atua sobre receptores EP, dos quais existem quatro tipos, enquanto o NGF atua sobre receptores TrkA. As ações da histamina são mais proeminentes nos neurônios sensoriais que contribuem para o prurido.

Os mediadores químicos sensibilizadores atuam sobre receptores acoplados à proteína G ou tirosinocinases de receptores expressos nas terminações nervosas periféricas e neurônios nociceptivos. Ocorre ativação da fosfolipase C, fosfolipase A_2 e adenil ciclase em resposta à ativação dos receptores acoplados à proteína G, como os receptores de bradicinina, prostaglandina E_2 e adenosina. Por sua vez, essas enzimas de sinalização geram mediadores e ativam a proteinocinase A (PKA) e a proteinocinase C (PKC). A proteinocinase A fosforila o canal de sódio regulado por voltagem Na_v1,8, resultando diminuição de seu limiar de ativação e aumento da corrente que passa quando o canal se abre. A proteinocinase C fosforila o TRPV1, reduzindo, assim, o seu limiar e, em conseqüência, aumentando a resposta das terminações nervosas periféricas a estímulos de calor.

Além da intensificação da resposta periférica causada por um evento externo que produz inflamação, as próprias terminações nervosas periféricas podem contribuir para a inflamação (o componente neurogênico da inflamação). A despolarização e os estímulos químicos induzem a liberação de neuropeptídios, como a substância P e o CGRP, das terminações nervosas periféricas dos aferentes primários. Essa liberação periférica de neuropeptídios provoca vasodilatação e aumenta a permeabilidade capilar, contribuindo para a reação de pápula e eritema à lesão tecidual. Além disso, os neuropeptídios induzem a liberação de histamina e TNF-α pelas células inflamatórias. O recrutamento e a ativação dos granulócitos, bem como o aumento no diâmetro dos capilares locais e da permeabilidade ao plasma, resultam em resposta inflamatória no local da terminação nervosa periférica excitada.

A sensibilização periférica constitui um importante alvo para a farmacologia clínica da dor. Os AINE são os fármacos mais amplamente utilizados no tratamento da dor. Através da inibição da atividade das enzimas ciclooxigenases, os AINE diminuem a

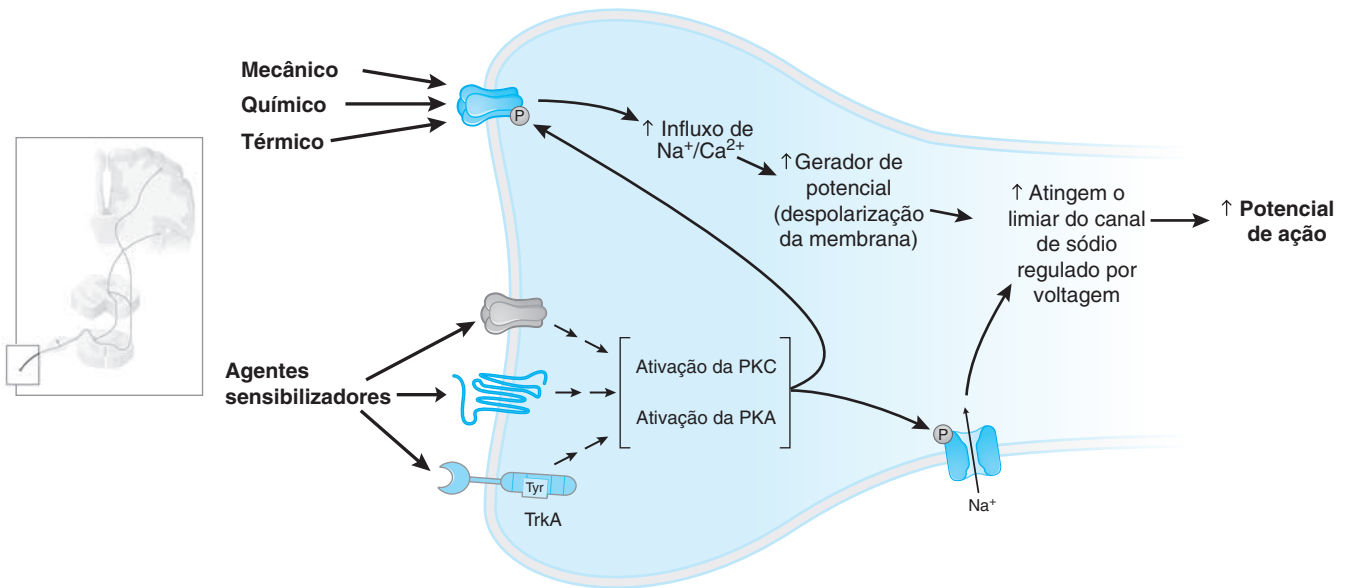



Fig. 16.5 Sensibilização periférica. Os agentes sensibilizadores liberados na periferia ativam a transdução de sinais capazes de aumentar a sensibilidade da terminação nervosa periférica. Os mecanismos que medeiam o aumento da sensibilidade incluem: (1) aumento do influxo de íons em resposta a um estímulo nocivo e (2) redução limiar de ativação dos canais de sódio sensíveis à voltagem, responsáveis pelo início e pela propagação dos potenciais de ação. No exemplo ilustrado, um agente sensibilizador ativa o seu receptor acoplado à proteína G. Esse receptor desencadeia duas cascatas de sinalização paralelas. Um ramo ativa a via da fosfolipase C (PLC) resultando em aumento da liberação de cálcio das reservas intracelulares e em ativação da proteinocinase C (PKC). Ambos os efeitos aumentam o influxo de íons em resposta ao estímulo nociceptivo. O segundo ramo da cascata de sinalização ativa a adenil ciclase (AC) resultando em formação aumentada de cAMP, ativação da proteinocinase A (PKA) e fosforilação dos canais iônicos. Ambas as cascatas de sinalização servem para aumentar a probabilidade de início e propagação de potenciais de ação.

produção de prostaglandinas e, portanto, a resposta inflamatória local e a sensibilização periférica. Existem duas isoformas da ciclooxigenase, a COX-1 e COX-2 (ver Cap. 41). A COX-1 é constitutivamente ativa e mostra-se importante numa variedade de funções fisiológicas, como manutenção da integridade da mucosa gástrica e função normal das plaquetas. A COX-2 exibe supra-regulação seletiva no local de inflamação, em resposta à secreção local de citocinas, particularmente IL-1β e TNF-α, que atuam através do fator de transcrição NF-κB. Foram desenvolvidos inibidores seletivos da COX-2, como **celecoxibe**, **rofecoxibe** e o **valdecoxibe**, na tentativa de controlar a dor inflamatória e, ao mesmo tempo, diminuir alguns dos efeitos adversos perigosos dos AINE não-seletivos, como sangramento gastrintestinal. Todavia, estudos clínicos de grande porte conduzidos após a comercialização desses fármacos revelaram uma incidência aumentada de efeitos cardiovasculares graves, incluindo risco aumentado de infarto do miocárdio, associados ao tratamento com inibidores da COX-2. Isso levou à retirada do mercado de vários inibidores seletivos da COX-2. Não se sabe ao certo se os efeitos cardiovasculares consistem em um defeito de classe de todos os AINE ou de todos inibidores da COX-2, ou se são específicos de alguns agentes dentro da classe. Além das ciclooxigenases, as moléculas de transdução, os intermediários de sinalização e os canais de sódio expressos nas terminações nervosas periféricas podem constituir alvos para o desenvolvimento de novos agentes analgésicos capazes de reduzir a hipersensibilidade à dor periférica.

No caso de JD, a sensibilização periférica foi induzida no local da queimadura. O estímulo de alta intensidade resultou em inflamação neurogênica. A lesão tecidual associada potencializou a liberação de mediadores inflamatórios, resultando na ativação de cascatas de segundos mensageiros que intensificaram a excitabilidade das terminações nervosas periféricas com o decorrer do tempo.

SENSIBILIZAÇÃO CENTRAL

Com freqüência, a hiperalgesia e a alodinia estendem-se além da área primária de inflamação e lesão tecidual. A hipersensibilidade à dor nessa região, descrita como a área de hiperalgesia secundária e/ou alodinia, depende de alterações do processamento sensorial no corno dorsal da medula espinal. Essas alterações, que constituem uma forma de plasticidade neuronal denominada **sensibilização central**, ocorrem quando a transmissão sináptica repetitiva e habitualmente de alta intensidade ativa cascatas de transdução de sinais intracelulares nos neurônios do corno dorsal que intensificam a resposta a estímulos subseqüentes.

Vários dos receptores pós-sinápticos expressos pelos neurônios do corno dorsal estão envolvidos na indução da sensibilização central (Fig. 16.6). Esses receptores incluem os receptores AMPA, NMDA e metabotrópicos de glutamato, bem como o receptor da substância P (neurocinina) NK1 e o receptor de BDNF (neurotrofina) TrkB. Mediante a ativação dos receptores metabotrópicos ou o influxo de cálcio através dos canais NMDA, as proteinocinases intracelulares, como cálcio/calmodulina cinase, PKC e proteinocinase relacionada com sinais extracelulares (ERK), são ativadas. Por sua vez, esses efetores podem alterar a função das proteínas de membrana existentes através de processamento pós-tradução, habitualmente por fosforilação. Por exemplo, após a sua fosforilação, os receptores NMDA abrem-se mais rapidamente e por mais tempo em resposta ao glutamato. A fosforilação dos receptores AMPA resulta em sua transmutação das reservas citosólicas para a membrana, aumentando, assim, a eficácia sináptica. A ativação das ERKs leva a uma redução na atividade dos canais de potássio nos neurônios do corno dorsal; a corrente diminuída de potássio aumenta a excitabilidade neuronal. Com mais freqüência, a sensibilização central desaparece lentamente após

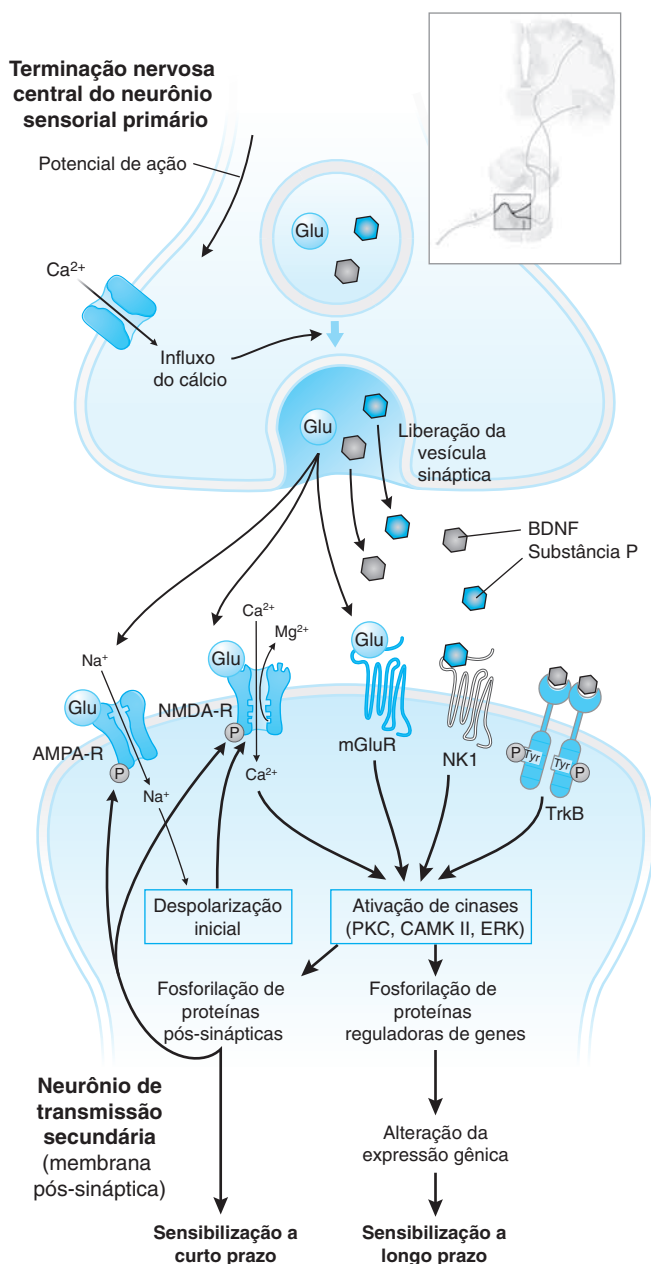



Fig. 16.6 Sensibilização central. A ativação sustentada ou intensa da transmissão central pode levar a um influxo de cálcio pós-sináptico, primariamente através dos receptores NMDA. Juntamente com uma variedade de sinais neuromoduladores, o influxo de cálcio ativa a cascata de transdução de sinais, que podem intensificar a excitabilidade da sinapse tanto a curto prazo quanto a longo prazo.

cessar o estímulo indutor. Entretanto, a lesão ou a inflamação crônicas podem produzir um estado de sensibilização central que persiste com o decorrer do tempo.

O bloqueio dos receptores NMDA pode impedir tanto a indução quanto a manutenção da sensibilização central. Por exemplo, foi constado que o bloqueio dos receptores NMDA, instituído no pré-operatório, reduz a dor apresentada no pós-operatório. Um componente da dor pós-operatória é provavelmente atribuível à sensibilização central dependente dos receptores NMDA, associada aos intensos estímulos periféricos que ocorrem durante a cirurgia. O bloqueador dos receptores NMDA **quetamina** pode ser utilizado em pacientes queimados para neutralizar a ativação dos receptores NMDA sensibilizados. Entretanto, os receptores NMDA são amplamente expressos, e os bloqueadores de NMDA, como a quetamina e o **dextrometorfano**, produzem efeitos psicotrópicos significativos, incluindo amnésia e alucinações. A proteinocinase C ou a ERK constituem alvos alternativos. Embora muitas das proteínas de sinalização envolvidas na sensibilização do corno dorsal sejam expressas em todas as células, pode existir a possibilidade de direcionar o tratamento para a medula espinal através de injeção intratecal ou epidural.

A intensa ativação periférica produzida pela queimadura de JD também levou ao desenvolvimento de sensibilização central. Esse efeito intensificou ainda mais a dor remanescente que sentia no local da queimadura e também produziu dor ao redor do local queimado, fora da área primária de lesão tecidual e inflamação.

DOR NEUROPÁTICA

Os mecanismos responsáveis pela dor persistente que pode ocorrer após lesão nervosa podem envolver alterações tanto funcionais quanto estruturais no sistema nervoso e ocorrem tanto em neurônios aferentes primários quanto no SNC (Fig. 16.7). Na periferia, ocorrem alterações na fisiologia e no perfil transcricional dos neurônios sensoriais aferentes primários após lesão nervosa contribuindo para dor neuropática. Essas alterações são induzidas por combinações de sinais positivos, como a liberação de citocinas inflamatórias por macrófagos e células de Schwann, e sinais negativos, como a perda do suporte periférico de fatores neurotróficos. Além disso, o padrão de expressão dos canais de sódio modifica-se nos neurônios sensoriais lesados: ocorre infra-regulação de $Na_v1,8$ e $Na_v1,9$, enquanto o $Na_v1,3$, que normalmente não é detectável nos neurônios sensoriais primários, é supra-regulado. Os canais de $Na_v1,3$ exibem uma recuperação acelerada da inativação, e acredita-se que contribuem para a dor neuropática, intensificando a excitabilidade celular o suficiente para gerar uma atividade de potencial de ação ectópica. A contribuição dos canais de sódio na dor neuropática é corroborada pela eficiência dos bloqueadores dos canais de sódio, como a **carbamazepina** ou a **oxcarbazepina**, no tratamento da neuralgia do trigêmeo.

A lesão nervosa também promove a reorganização dos padrões de conexão sináptica no corno dorsal da medula espinal. A lesão de nervos periféricos leva a uma resposta regenerativa. Como ocorre primariamente perda de fibras C com a remoção do suporte trópico periférico, as terminações nervosas centrais das fibras Aβ em regeneração ficam livres para invadir a área normalmente ocupada pelas terminações centrais das fibras C. Outra alteração estrutural consiste na perda excitotóxica de neurônios inibitórios no corno dorsal após lesão de nervos periféricos. A perda da inibição (desinibição) contribui para a sensibilidade intensificada à dor. O tratamento neuroprotetor visando à prevenção da neurodegeneração transináptica pode representar uma oportunidade para uma abordagem modificadora da doença na dor neuropática, particularmente quando é possível identificar o momento da lesão nervosa (p. ex., após uma cirurgia). Existe a possibilidade de tratar tanto as alterações transcricionais quanto algumas das alterações estruturais no circuito com fatores neurotróficos. Uma combinação desses mecanismos pode ter ocorrido na manutenção da dor de JD no decorrer dos vários anos após a sua operação.

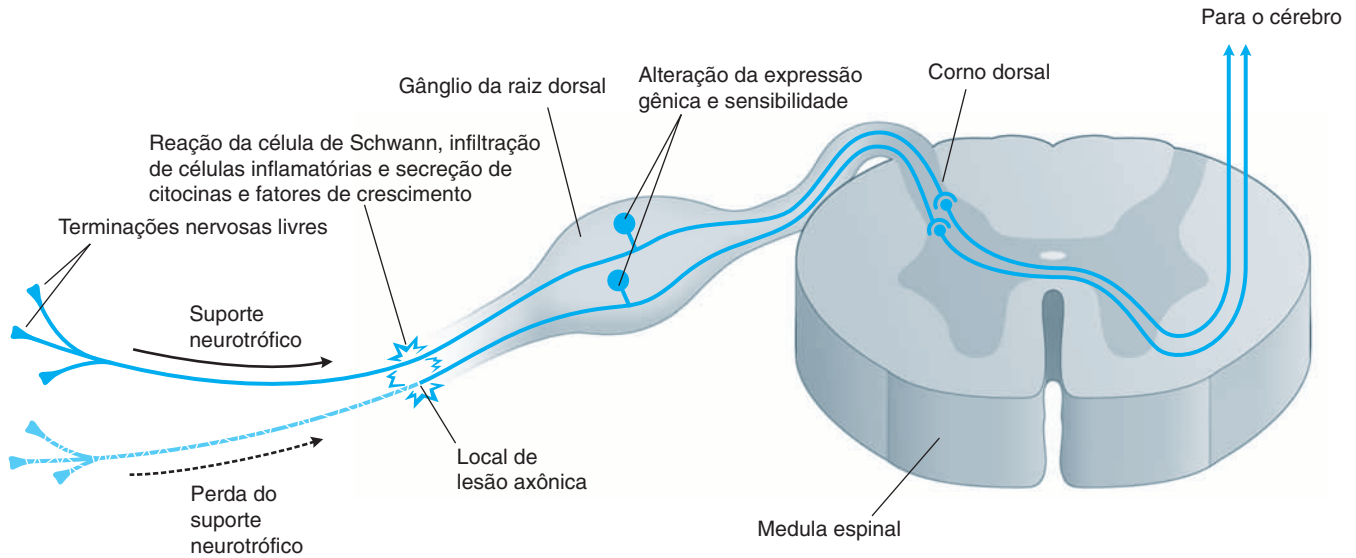



Fig. 16.7 Esquematização da dor neuropática. A lesão nervosa resulta em uma combinação de sinais negativos e de sinais positivos que altera a fisiologia do sistema nociceptivo. A perda do suporte neurotrófico altera a expressão gênica na fibra nervosa lesada, enquanto a liberação de citocinas inflamatórias altera a expressão gênica nas fibras nervosas tanto lesadas quanto não-lesadas adjacentes. Essas alterações na expressão gênica podem levar a uma alteração na sensibilidade e atividade das fibras nociceptivas e, portanto, na percepção contínua da lesão, que é característica da dor neuropática.

ENXAQUECA

As cefaléias da enxaqueca, uma condição de dor espontânea altamente prevalente, envolvem certos mecanismos fisiopatológicos peculiares, que ainda não foram elucidados por completo. A principal teoria para a fisiopatologia dessas cefaléias envolve quatro eventos. Em primeiro lugar, antes do aparecimento da cefaléia, uma região de ativação neural, seguida de inativação, atravessa o córtex. Esse fenômeno, denominado **depressão propagada cortical**, está correlacionado com os distúrbios sensoriais da áurea da enxaqueca, como escotomas (distúrbios do campo visual). Em segundo lugar, a liberação de neuropeptídios (particularmente CGRP), possivelmente induzida pela excitação cortical, ocorre na vasculatura da dura-máter. Em terceiro lugar, os aferentes do trigêmeo da vasculatura da dura-máter são ativados e sensibilizados pela liberação local de neuropeptídios e mediadores inflamatórios. Em quarto lugar, o alto grau de atividade nas fibras aferentes de alto limiar do trigêmeo provoca sensibilização central, resultando em hiperalgesia secundária e alodinia tátil. Por conseguinte, a crise de enxaqueca pode ser considerada como a manifestação aguda de excitabilidade central e periférica intermitente anormal.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

Diversas classes de fármacos são amplamente utilizadas para alívio da dor. Esses fármacos incluem: **agonistas dos receptores de opióides**, **AINE** (ver Cap. 41), **antidepressivos tricíclicos** (ver Cap. 13), **anticonvulsivantes** (bloqueadores dos canais de sódio) (ver Cap. 14), **antagonistas do receptor NMDA** (ver Cap. 11) e **agonistas adrenérgicos**. Além disso, os **agonistas dos receptores $5HT_1$** possuem aplicações específicas no tratamento agudo da enxaqueca.

AGONISTAS DOS RECEPTORES OPIÓIDES

Os agonistas dos receptores opióides constituem a principal classe de fármacos utilizada no controle agudo da dor moderada a intensa. A **morfina**, o agonista do receptor opióide de ocorrência natural de maior importância histórica, continua sendo amplamente utilizada; entretanto, opióides sintéticos e semi-sintéticos contribuem para a versatilidade farmacocinética. Historicamente, os opióides têm sido mais amplamente utilizados no tratamento da dor aguda e relacionada com o câncer; entretanto, nestes últimos anos, tornaram-se também um componente no manejo da dor crônica não causada por câncer.

Mecanismos de Ação e Principais Efeitos Adversos

Os agonistas dos receptores opióides produzem analgesia e outros efeitos através de sua ação sobre os receptores opióides μ (Fig. 16.8). Os locais de ação analgésica incluem o cérebro, o tronco encefálico, a medula espinal e as terminações nervosas periféricas aferentes primárias, conforme descrito anteriormente. Através de receptores no centro de controle respiratório medular, na zona quimiorreceptora medular e no trato gastrintestinal, os opióides também provocam depressão respiratória, náusea e vômitos e obstipação, respectivamente. Além disso, os opióides podem causar sedação, confusão, tontura e euforia.

O uso de opióides está freqüentemente associado ao desenvolvimento de **tolerância**, em que o uso repetido de uma dose constante do fármaco resulta em diminuição de seu efeito terapêutico (ver Cap. 17). Os mecanismos moleculares responsáveis pela tolerância continuam sendo objeto de controvérsia e podem envolver uma combinação de regulação gênica e modificação pós-tradução da atividade dos receptores opióides. O desenvolvimento de tolerância requer uma mudança de analgésico ou um aumento na dose ou freqüência de administração para manter a analgesia. Além disso, pode ocorrer **dependência física**, de modo que a interrupção súbita do tratamento resulta no desenvolvimento de uma síndrome de abstinência característica. A **adicção**, em que a dependência física é acompanhada de uso abusivo da substância ou comportamento de busca da droga, constitui um efeito adverso potencial da administração de opióides. A incidência e a prevalência da adicção de opióides em pacientes que fazem uso de opióides para fins terapêuticos não são conhecidas, porém não são insignificantes. Contraba-

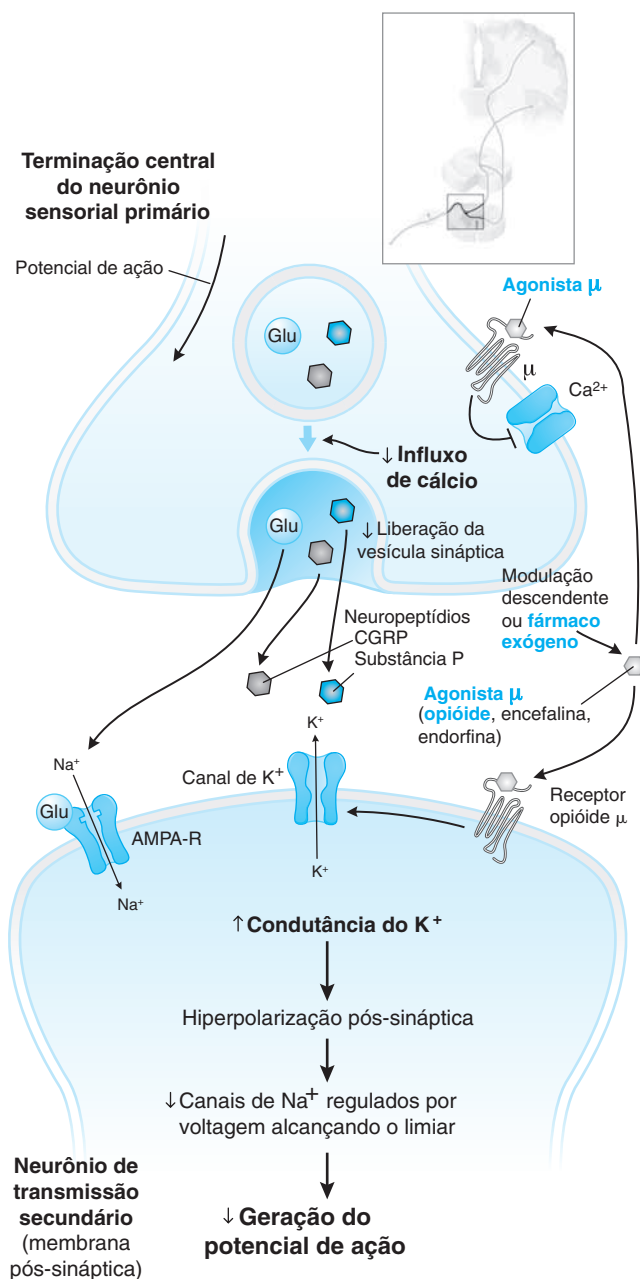



Fig. 16.8 Mecanismo de ação dos agonistas dos receptores opióides μ na medula espinal. A ativação dos receptores opióides μ tanto pré-sinápticos quando pós-sinápticos por neurônios inibitórios de circuito local e descendentes inibe a transmissão central de estímulos nociceptivos. Na terminação pré-sináptica, a ativação do receptor opióide μ diminui o influxo de Ca^{2+} em resposta a um potencial de ação. A ativação dos receptores opioides μ pós-sinápticos aumenta a condutância do K^+ e, portanto, diminui a resposta pós-sináptica à neurotransmissão excitatória.

lançar o risco de adicção opióide com o tratamento insuficiente da dor é uma questão complexa no controle da dor, bem como um assunto de considerável controvérsia. No caso de JD, a morfina intravenosa foi reduzida gradualmente e substituída por um analgésico oral combinado para evitar o início de sintomas de abstinência de opióides.

Morfina, Codeína e Derivados

A morfina, a **codeína (metilmorfina)** e seus derivados semi-sintéticos constituem os opióides mais amplamente utilizados para o controle da dor. Tipicamente, a morfina é considerada o opióide de referência com o qual outros opióides são comparados. A morfina é metabolizada no fígado, e o seu metabolismo de primeira passagem diminui a sua disponibilidade oral. No fígado, sofre glicuronidação na posição 3 (M3G) ou 6 (M6G). Enquanto a M3G é inativa, a M6G possui atividade analgésica. A M6G é excretada pelo rim e o seu acúmulo em pacientes com doença renal crônica pode contribuir para a toxicidade do opióide.

Para atender às necessidades de suas diversas indicações, dispõe-se de várias vias diferentes para a administração de morfina. As preparações orais de liberação controlada são comercializadas para reduzir o número de doses diárias necessárias para produzir analgesia. Essas formulações contêm uma alta dose de opióide a ser liberada no decorrer de 12-24 horas. Infelizmente, pelo fato de conterem altas doses e serem amplamente utilizadas, as formulações de liberação prolongada têm sido associadas a um alto potencial de abuso, sobretudo quando são ilegalmente reformuladas para liberar de uma vez a dose inteira, em lugar de fazê-lo no decorrer de várias horas. Os indivíduos que fazem uso abusivo dessas formulações procuram obter uma "excitação" com o rápido aumento dos níveis plasmáticos. A morfina intravenosa ou subcutânea costuma ser administrada em dispositivos de analgesia controlados pelo paciente, que são empregados no tratamento da dor do câncer e nas dores agudas intensas em decorrência de traumatismo, queimaduras, cirurgias e crise vasoclusiva da anemia falciforme. A morfina epidural ou intratecal pode produzir analgesia altamente efetiva, visto que alcança concentrações localmente altas no corno dorsal da medula espinal. A administração epidural do fármaco resulta em duração de ação muito mais longa que a sua administração parenteral, devido ao tempo necessário para a difusão da morfina — um composto relativamente hidrofílico — do SNC para a circulação sistêmica.

À semelhança da morfina, a codeína é um agonista dos receptores opióides de ocorrência natural. Embora seja muito menos efetiva do que a morfina no tratamento da dor, a codeína costuma ser utilizada pelos seus efeitos antitussivo (isto é, supressor da tosse) e antidiarréico, visto que possui disponibilidade oral consideravelmente maior do que a morfina. A ação analgésica da codeína resulta, em grande parte, de sua desmetilação hepática à morfina, que possui atividade agonista μ consideravelmente maior. Os polimorfismos genéticos nas enzimas P450 2D6 e P450 3A4 do citocromo P450, que são responsáveis pela desmetilação da codeína, podem determinar variações individuais na resposta ao tratamento com codeína. Os compostos semi-sintéticos **oxicodona** e **hidrocodona** são análogos da codeína mais efetivos, que também estão disponíveis por via oral e são amplamente utilizados, muitas vezes em combinação com acetaminofeno.

Agonistas Sintéticos

As duas principais classes de agonistas sintéticos dos receptores μ são as fenileptilaminas (**metadona**) e as fenilpiperidinas (**fentanil**, **meperidina**). A metadona é mais conhecida pelo seu uso no tratamento da adicção de drogas, mas também pode ser utilizada no controle da dor. A metadona possui uma meia-vida de eliminação de 24 horas, que pode estar relacionada com a sua interação com as proteínas plasmáticas, e seus efeitos analgésicos duram, tipicamente, 4 a 8 horas. Em conseqüência de sua longa duração de ação, a metadona é freqüentemente utilizada para obter alívio prolongado da dor crônica em pacientes com câncer terminal. A metadona também exibe alguma atividade

antagonista no receptor NMDA, porém esse mecanismo não tende a ser clinicamente relevante.

O **fentanil**, um exemplo de agonista opióide sintético de ação curta, com meia-vida de eliminação comparável à da morfina, é 75 a 100 vezes mais potente do que a morfina. Em virtude de sua alta lipofilicidade, o fentanil é biodisponível através de diversas vias peculiares. Por exemplo, o fentanil foi formulado em pastilhas para administração trasmucosa bucal, que é particularmente valiosa para evitar o tratamento parenteral em pacientes pediátricos. O fentanil também pode ser administrado por via transdérmica, na forma de disco que libera lentamente o fármaco, proporcionando analgesia sistêmica de ação longa. O **alfentanil**, que é ainda mais potente do que o fentanil, e o sufentanil, que é menos potente, estão estruturalmente relacionados com o fentanil.

O **remifentanil**, a fenilpiperidina mais recentemente desenvolvida, exibe um comportamento farmacocinético distinto. O remifentanil contém um metil éster que é essencial para sua atividade, mas que também atua como substrato para a ação de numerosas esterases teciduais inespecíficas. Por conseguinte, apresenta um metabolismo e eliminação inusitadamente rápidos. Quando administrado na forma de infusão contínua durante a anestesia, o remifentanil permite uma equivalência precisa de sua dose com a resposta clínica (ver Cap. 15). Entretanto, o rápido término de sua ação exige que o uso do remifentanil durante a anestesia seja associado com a administração de um fármaco de ação mais longa para manter a analgesia no pós-operatório. No caso apresentado na introdução, o remifentanil foi utilizado para analgesia intra-operatória durante o procedimento de enxerto cutâneo para assegurar a ausência de dor de JD durante a cirurgia. A morfina foi acrescentada antes do término da operação para proporcionar uma cobertura pós-operatória para controle da dor. Devido à meia-vida curta do remifentanil, a dor associada à lesão cirúrgica dos tecidos teria reaparecido imediatamente após a operação se a morfina não tivesse sido acrescentada.

Outra fenilpiperidina é a **meperidina**, um agonista μ com eficácia analgésica semelhante à da morfina; 75-100 mg de meperidina equivalem a 10 mg de morfina. Sua atividade analgésica fica reduzida à metade quando administrada por via oral, e, com freqüência, o fármaco produz disforia. O metabólito tóxico da meperidina, a normeperidina, pode causar aumento da excitabilidade do SNC e convulsões. A normeperidina é excretada pelos rins, e a sua meia-vida de eliminação é mais longa que a da meperidina; por conseguinte, a toxicidade da meperidina representa um problema particular com o uso de doses repetidas do fármaco ou em pacientes com doença renal crônica. Ao contrário de outros opióides, a meperidina provoca mais midríase do que miose.

Agonistas Parciais e Mistos

Embora os agonitas dos receptores opióides sejam predominantemente agonitas μ, foram também desenvolvidos diversos fármacos que são agonistas parciais ou agonistas μ ou κ parciais ou mistos. Esses agentes incluem os agonistas μ parciais, o **butorfanol** e a **buprenorfina**, bem como a nalbufina, um agonista λ com atividade antagonista μ. O butorfanol e a buprenorfina produzem analgesia semelhante à da morfina, porém com sintomas eufóricos mais leves. A nalbufina e compostos semelhantes são analgésicos efetivos, devido à sua ação nos receptores κ; todavia, estão também associados a disforia psicológica indesejável. A tendência reduzida desses agentes a produzir euforia pode diminuir a probabilidade de comportamento de abuso de substâncias em indivíduos susceptíveis.

Antagonistas dos Receptores Opióides

Os antagonistas dos receptores opióides μ são utilizados para reverter os efeitos colaterais potencialmente fatais da administração de opióides, especificamente a depressão respiratória. A **naloxona**, que é um desses antagonistas, é um derivado sintético da oximorfona, administrada por via parenteral. Como a meia-vida da naloxona é mais curta que a da morfina, não é seguro deixar o paciente não assistido imediatamente após o tratamento bem-sucedido de um episódio de depressão respiratória com naloxona; a monitoração do paciente só pode ser afrouxada quando houver certeza de que a morfina não se encontra mais no sistema. O antagonista **naltrexona** administrado por via oral é primariamente utilizado em condições ambulatoriais, tipicamente para desintoxicação de indivíduos com adicção de opióides (ver Cap. 17). Estão sendo desenvolvidas combinações de agonistas e antagonistas de opióides para reduzir o uso ilícito de drogas. Foram desenvolvidos antagonistas restritos à periferia, como o **alvimopam**, para reduzir o íleo pós-operatório e melhorar os efeitos gastrintestinais do uso crônico de opióides.

AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES E ANALGÉSICOS NÃO-OPIÓIDES

Características Gerais

Os agentes antiinflamatórios não-esteróides inibem a atividade das enzimas **ciclooxigenases** (**COX-1** e **COX-2**), que são necessárias para a produção de prostaglandinas (ver Cap. 41). Os AINE afetam as vias da dor através de pelo menos três mecanismos diferentes. Em primeiro lugar, as prostaglandinas reduzem o limiar de ativação nas terminações periféricas dos neurônios nociceptores aferentes primários (Fig. 16.9). Ao reduzir a síntese de prostaglandinas, os AINE diminuem a hiperalgesia inflamatória e a anodinia. Em segundo lugar, os AINE diminuem o recrutamento dos leucócitos e, portanto, a produção de mediadores inflamatórios derivados dos leucócitos. Em terceiro lugar, os AINE atravessam a barreira hematoencefálica e impedem a geração de prostaglandinas que atuam como neuromoduladores produtores de dor no corno dorsal da medula espinal. Como o **acetaminofeno** e os AINE atuam através de mecanismos diferentes daqueles dos opióides, as combinações de AINE-opióide ou acetaminofeno-opióide podem atuar de modo sinérgico para reduzir a dor. Os AINE e os inibidores da COX-2 atuam em nível tanto periférico quanto central, enquanto o acetaminofeno só possui ação central. Dados pré-clínicos sugerem que, embora a ação aguda dos AINE seja periférica, grande parte de seu efeito analgésico provém de sua ação central, impedindo a redução da inibição glicinérgica induzida pela PGE2. A exemplo dos opióides, os AINE inibitórios da COX não seletivos possuem alguns efeitos colaterais deletérios, particularmente lesão da mucosa gástrica e dos rins. Em algumas situações, esses efeitos colaterais podem ser minimizados mediante co-tratamento com outros fármacos, como o **misoprostol**; esse agente ajuda a substituir a atividade das prostaglandinas essencial para a função normal da mucosa gástrica, embora tenha seus próprios efeitos adversos (diarréia, contração uterina). Acredita-se que os efeitos antiinflamatórios e analgésicos dos AINE sejam primariamente atribuíveis à inibição da COX-2, uma enzima induzível ativa nos estados inflamatórios, enquanto os efeitos adversos são primariamente atribuíveis à inibição da COX-1, uma enzima constitutiva responsável pela produção de prostanóides envolvidos na manutenção fisiológica dos tecidos

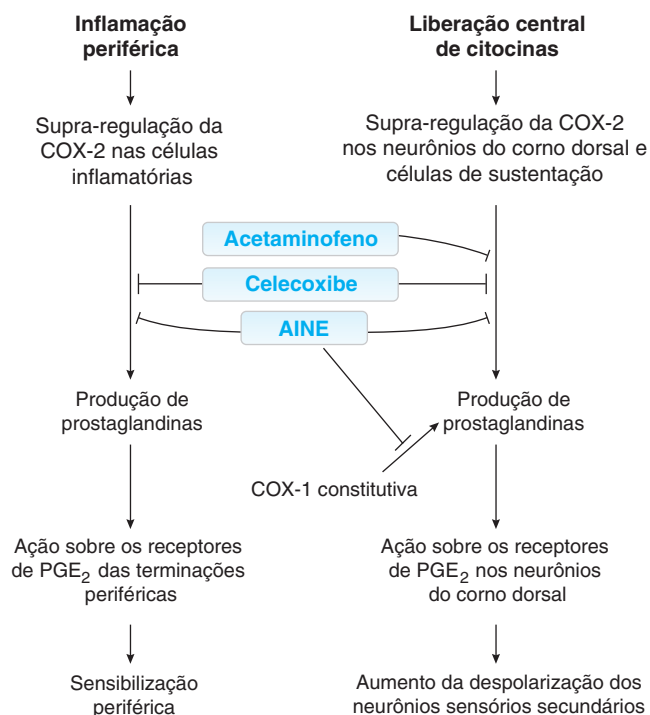



Fig. 16.9 Mecanismo de ação analgésica dos inibidores da ciclooxigenase. Os estados inflamatórios estão freqüentemente associados à produção de prostaglandinas, que são importantes mediadores da sensibilização à dor tanto periférica (**à esquerda**) quanto central (**à direita**). Na periferia, as prostaglandinas produzidas por células inflamatórias sensibilizam os receptores de prostaglandinas (*EP*) das terminações nervosas periféricas, tornando-os mais responsivos ao estímulo doloroso. Nas vias centrais da dor, as citocinas liberadas em resposta à inflamação induzem a produção de prostaglandinas no corno dorsal da medula espinal. Essas prostaglandinas sensibilizam os neurônios nociceptivos secundários e, portanto, aumentam a percepção da dor. Os agentes antiinflamatórios não-esteróides (AINE) bloqueiam a sensibilização tanto periférica quanto central mediada por prostanóides liberados na presença de inflamação; os AINE também reduzem a extensão da inflamação.

e regulação vascular. Entretanto, esse ponto de vista pode representar uma excessiva simplificação do processo, visto que a COX-2 pode ser induzida para sustentar a atividade da COX-1 na presença de lesão da mucosa gástrica, enquanto a COX-1 pode produzir prostaglandina em associação com a COX-2 nos estados inflamatórios. Existe também uma preocupação de que a inibição da COX-2 possa promover trombose e reduzir ou retardar cicatrização de feridas (ver adiante).

Agentes Específicos

Existem várias classes importantes de AINE, incluindo os salicilatos (**aspirina** ou **acetilsalicilato**), os derivados do ácido indolacético (**indometacina**), os derivados do ácido pirrol acético (**diclofenaco**), os derivados do ácido propiônico (**ibuprofeno**) e as benzotiazinas (**piroxicam**). Os para-aminofenóis (**acetaminofeno**) constituem uma classe relacionada de compostos com atividade analgésica e antipirética, porém sem atividade antiinflamatória. Os inibidores eletivos da COX-2, o **celecoxibe**, o **rofecoxibe** e o **valdecoxibe**, foram projetados para produzir uma analgesia equivalente à dos AINE, diminuindo, ao mesmo tempo, os efeitos adversos associados a uso crônico dos AINE. Os resultados foram decepcionantes, e tanto o rofecoxibe quanto o valdecoxibe foram retirados do mercado, devido ao risco aumentado de efeitos cardiovasculares e reações cutâneas. Os agentes representativos são discutidos a seguir. O Cap. 41 fornece informações mais detalhadas sobre os usos antiinflamatórios e efeitos colaterais desses fármacos.

- O **ácido acetilsalicílico (aspirina)** atua através da acetilação covalente do sítio ativo da ciclooxigenase, tanto na COX-1 quanto na COX-2. A aspirina é rapidamente absorvida e distribuída por todo o corpo. O uso crônico da aspirina pode provocar irritação e erosão gástricas, hemorragia, vômitos e necrose tubular renal. A aspirina é de grande valia no tratamento da dor leve ou moderada.
- Os coxibes são inibidores enzimáticos seletivos da COX-2. Na atualidade, apenas o **celecoxibe** continua sendo utilizado clinicamente nos Estados Unidos. Essa classe de fármacos foi originalmente reservada para pacientes que necessitavam de AINE mas que corriam alto risco de desenvolver efeitos colaterais gastrintestinais, renais ou hematológicos.
- O **ibuprofeno**, um fármaco amplamente utilizado, é um derivado do ácido propiônico. O ibuprofeno é utilizado primariamente para a analgesia e pela sua ação antiinflamatória, mas também atua como antipirético e apresenta uma incidência de efeitos adversos menor que a da aspirina. Outro derivado comum do ácido propiônico é o **naproxeno**. Quando comparado com o ibuprofeno, o naproxeno é mais potente e apresenta meia-vida mais longa; por conseguinte, pode ser administrado com menos freqüência, produzindo uma eficácia analgésica equivalente. O perfil de efeitos adversos assemelha-se ao do ibuprofeno, e, em geral, o naproxeno é bem tolerado. A exemplo de todos os AINE, o ibuprofeno pode causar complicações GI, incluindo desde dispepsia até sangramento gastrintestinal.
- Os derivados do ácido pirrol acético, o **diclofenaco** e o **cetorolaco**, são utilizados no tratamento da dor moderada a intensa. O cetorolaco pode ser administrado por via oral ou parenteral, enquanto o diclofenaco é disponível em formulações orais. Ambos os fármacos estão associados a um risco de efeitos adversos graves, incluindo anafilaxia, insuficiência renal aguda, síndrome de Stevens-Johnson (exantema difuso e potencialmente fatal, que acomete a pele e as mucosas) e sangramento gastrintestinal.
- O **acetaminofeno** (paracetamol) diminui preferencialmente a síntese de prostaglandinas centrais através de um mecanismo incerto; em conseqüência, o fármaco produz analgesia e antipirese, porém tem pouca eficácia antiinflamatória. Com freqüência, o acetaminofeno é associado com opióides para tratamento de dor moderada, e dispõe-se de preparações de acetaminofeno associado com codeína, hidrocodona, oxicodona, pentazocina ou propoxifeno. Após desacetilação de sua amina primária, o acetaminofeno é conjugado com ácido araquidônico pela ácido graxo amida hidrolase no cérebro e na medula espinal; o produto dessa reação, a N-araquidonoilfenolamina, pode inibir tanto a COX-1 quanto a COX-2. A N-araquidonoilfenolamina é um canabinóide endógeno e agonista dos receptores TRPV1, sugerindo que a ativação direta ou indireta dos receptores TRPV1 e/ou canabinóides CB1 também pode estar envolvida no mecanismo de ação do acetaminofeno.

O **tramadol** é um analgésico de ação central. A analgesia resulta, aparentemente, de um efeito monoaminérgico no SNC, bem como de um efeito opióide mediado por um metabólito

formado pela O-desmetilação do fármaco original pela 2D6 do citocromo P450. O tramadol tem tendência mínima a abuso, mas provoca náusea, tontura e obstipação. A administração do fármaco em associação com o acetaminofeno melhora a sua eficácia analgésica.

ANTIDEPRESSIVOS

Os fármacos originalmente desenvolvidos para o tratamento da depressão são amplamente utilizados como tratamento adjuvante no manejo da dor, sobretudo para o tratamento de condições de dor crônica. Acredita-se que os antidepressivos tricíclicos produzem analgesia através do bloqueio dos canais de sódio e do aumento da atividade das projeções noradrenérgicas e serotoninérgicas antinociceptivas que descem do cérebro para a medula espinal. Em geral, os agentes menos seletivos (i. é, aqueles que exercem os efeitos neuroquímicos mais amplos), como os antidepressivos tricíclicos **amitriptilina**, **nortriptilina** e **imipramina**, têm sido mais efetivos do que os bloqueadores seletivos da recaptação de norepinefrina, a **desipramina** e a **maprotilina**, enquanto os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como a **paroxetina**, a **fluoxetina** e o **citalopram**, são os menos efetivos. O uso desses fármacos nos transtornos do humor é discutido no Cap. 13.

A **venlafaxina** e a **duloxetina** são inibidores duplos da recaptação de norepinefrina/serotonina que possuem ações como antidepressivos e analgésicos. Esses agentes são utilizados no tratamento da dor neuropática e fibromialgia. A duloxetina possui uma ação balanceada sobre a recaptação de NE e 5-HT e uma ação fraca sobre a recaptação de dopamina. Embora os ISRS tenham ação analgésica mínima, a inibição do transportador da recaptação de serotonina parece produzir algum efeito analgésico quando a recaptação de NE também é bloqueada.

Embora os pacientes com dor crônica estejam comumente deprimidos e o alívio da depressão possa melhorar sua qualidade de vida, os antidepressivos possuem uma ação analgésica distinta de seu efeito antidepressivo. Com base nos resultados obtidos de modelos animais, a ação analgésica parece ser mediada principalmente na medula espinal e envolver a redução da sensibilização central.

ANTICONVULSIVANTES E ANTIARRÍTMICOS

Diversos agentes farmacológicos utilizados no controle da excitabilidade celular excessiva que leva à ocorrência de convulsões (ver Cap. 14) ou arritmias cardíacas (ver Cap. 18) também podem ser empregados para controlar os sintomas de algumas condições de dor crônica. Na investigação de fármacos capazes de produzir analgesia, vários desses agentes foram testados, com base na sua capacidade de reduzir a excitabilidade neuronal. Entre esses fármacos, os que possuem maior valor clínico são os anticonvulsivantes **gabapentina**, **pregabalina**, **lamotrigina** e **carbamazepina**.

A gabapentina tornou-ser amplamente utilizada no manejo da dor crônica. Foi originalmente desenvolvida como análogo estrutural do GABA; entretanto, não se liga ao receptor de GABA e não afeta o metabolismo ou a recaptação do GABA. A gabapentina liga-se à subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais de cálcio dependentes de voltagem, porém ainda não foi estabelecido exatamente como a ligação a esse sítio diminui a atividade neuronal e a dor nos pacientes. Estudos clínicos randomizados da neuropatia diabética e neuralgia do trigêmeo mostraram que a gabapentina é superior ao placebo na redução da dor subjetivamente relatada. A gabapentina possui alguma eficácia na redução da dor pós-operatória. A gabapentina está associada a diversos efeitos adversos, particularmente tontura, sonolência, confusão e ataxia. Acredita-se de modo geral que os efeitos adversos da gabapentina são mais leves que os da amitriptilina, porém isso ainda não foi comprovado em um estudo clínico. No caso apresentado na introdução, a gabapentina reduziu a dor paroxística espontânea de JD, provavelmente ao diminuir a excitabilidade neuronal aberrante. Entretanto, o mecanismo molecular exato da ação da gabapentina permanece controverso.

Um problema relacionado com a gabapentina é o fato de a sua biodisponibilidade oral não ser previsível nem linear. Alguns pacientes necessitam de uma dose 10 vezes maior do fármaco do que outros para obter um efeito semelhante. Um agente antiepiléptico mais novo com estrutura semelhante é a **pregabalina**; esse análogo GABA substituído é mais potente e possui início de ação mais rápido e biodisponibilidade mais previsível do que a gabapentina. A pregabalina produz um efeito analgésico semelhante ao da gabapentina em pacientes com dor neuropática e fibromialgia, e ambos os fármacos exibem efeitos colaterais semelhantes no SNC. A pregabalina também produz um efeito eufórico leve em alguns pacientes. Em virtude de sua potência aumentada, sustenta-se que os efeitos adversos relacionados com a dose podem ser melhores com a pregabalina do que com a gabapentina.

A **carbamazepina** atua através do bloqueio dos canais de sódio; esse fármaco é utilizado primariamente no tratamento da neuralgia do trigêmeo, porém, apresenta um perfil de efeitos adversos relativamente alto. A **oxcarbazepina** é um derivado estrutural estreito da carbamazepina, com um átomo de oxigênio adicional decorando o grupo benzilcarboxamida. Essa diferença altera o metabolismo do fármaco no fígado. O aspecto mais importante é que a oxcarbazepina reduz o risco de anemia aplásica, que constitui um efeito colateral grave algumas vezes associado ao uso da carbamazepina. A **lamotrigina**, um agente antiepiléptico que também atua como bloqueador dos canais de sódio, diminui os sintomas sensoriais dolorosos que podem ocorrer na neuropatia, no acidente vascular cerebral, na esclerose múltipla e na dor do membro fantasma; entretanto, apresenta uma elevada incidência de reações cutâneas. O uso da **mexiletina**, um agente antiarrítmico, é limitado pelos efeitos gastrintestinais causados pela paralisia do trato gastrintestinal. A **lidocaína**, um bloqueador dos canais de sódio dependente do uso, é tipicamente utilizada como anestésico local para anestesia regional (ver Cap. 10). Esse fármaco também é utilizado topicamente em emplastros para pacientes com dor cutânea, bem como para pacientes com neuralgia pós-herpética. A lidocaína também pode ser utilizada para manejo da dor regional quando administrada por via intravenosa.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES NMDA

Devido ao papel crítico dos receptores NMDA na indução e na manutenção da sensibilização central, os antagonistas dos receptores NMDA encontram-se, hoje em dia, em fase de pesquisa para uso no tratamento da dor. Dois fármacos disponíveis atuam como antagonistas no receptor NMDA, e ambos — o anestésico **quetamina** e o antitussivo **dextrometorfano** — reduzem efetivamente os sintomas de dor crônica e a dor pós-operatória. O uso da quetamina é seriamente limitado pelos seus efeitos psicomiméticos. O dextrometorfano, quando administrado nas doses relativamente altas necessárias para obter analgesia, também produz tontura, fadiga, confusão e efeitos psicomiméticos. A quetamina tem utilidade particular no con-

trole da dor intensa aguda, como lesões em campo de batalha, devido ao risco mínimo de depressão respiratória. Os antagonistas seletivos do subtipo de receptor NMDA podem apresentar maior índice terapêutico.

AGONISTAS ADRENÉRGICOS

A estimulação dos receptores α_2-adrenérgicos no corno dorsal da medula espinal produz um estado antinociceptivo. Por conseguinte, os agentes α_2-adrenérgicos podem ter utilidade terapêutica como analgésicos. O agonista α_2 **clonidina** tem sido utilizado por via sistêmica, epidural, intratecal e tópica e parece produzir analgesia nos estados de dor tanto aguda quanto crônica. Entretanto, a clonidina provoca hipotensão postural, e esse efeito limita a sua utilidade no controle da dor.

TRATAMENTO DA ENXAQUECA

O tratamento da dor associada à enxaqueca apresenta características distintas daquele de outras condições de dor. Em muitos pacientes, mas não em todos, o tratamento efetivo da enxaqueca consiste no uso de fármacos da classe **triptana** de antagonistas dos receptores de serotonina; o exemplo mais bem estudado é a **sumatriptana**. As triptanas são seletivas para os subtipos de receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}. Esses fármacos reduzem tanto a ativação sensorial na periferia quanto a transmissão nociceptiva no núcleo trigeminal do tronco encefálico, onde diminuem a sensibilização central. As triptanas também causam vasoconstrição, opondo-se à vasodilatação que se acredita esteja envolvida na fisiopatologia das crises de enxaqueca. Entretanto, ainda não foi estabelecido se a vasoconstrição é útil na produção das ações antienxaquecosas desses fármacos. Além disso, em decorrência desse efeito vasoconstritor, as triptanas podem ser perigosas em pacientes com coronariopatia. As triptanas podem reduzir a dor e outros sintomas associados à crise de enxaqueca aguda e substituíram o agente vasoconstritor **tartarato de ergotamina** no tratamento da enxaqueca. A sumatriptana pode ser administrada por via subcutânea, oral ou por inalação nasal. Dispõe-se também de vários outros agentes da classe das triptanas que são administrados por via oral, incluindo **zolmitriptana**, **naratriptana** e **rizatriptana** (ver Resumo Farmacológico). Os AINE e os opióides também possuem atividade e alguma utilidade no tratamento da enxaqueca aguda. Durante uma crise, os pacientes com enxaqueca freqüentemente apresentam estase gástrica, que pode reduzir a biodisponibilidade das medicações orais. Os antagonistas do receptor CGRP são candidatos promissores para o tratamento da enxaqueca.

Embora as triptanas sejam relativamente efetivas no alívio dos sintomas agudos da enxaqueca, outras classes de fármacos também são utilizadas para reduzir a freqüência das crises. Numerosos fármacos são empregados para profilaxia da enxaqueca, incluindo bloqueadores β-adrenérgicos, ácido valpróico, antagonistas da serotonina e bloqueadores dos canais de cálcio. Em geral, esses agentes são escolhidos com base na intensidade e freqüência das crises de enxaqueca, custo do fármaco e efeitos adversos do fármaco no contexto de cada paciente. Nenhum deles demonstrou ter um alto nível de eficácia, e é necessário desenvolver novos fármacos para uma profilaxia mais efetiva da enxaqueca.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Devido à eficácia limitada de qualquer fármaco utilizado isoladamente, é comum, na prática clínica, recorrer a uma abordagem de polifarmácia para o manejo da dor. Diversos fármacos, que são apenas moderadamente efetivos quando administrados de modo isolado, podem ter efeitos aditivos ou supra-aditivos quando utilizados em associação. Isso se deve, em grande parte, aos múltiplos eventos de processamento e mecanismos responsáveis pela produção da dor: pode ser necessária uma intervenção em diversas etapas para obter uma analgesia adequada (Fig. 16.10). Como muitos fármacos utilizados no tratamento da dor também são ativos por via sistêmica e/ou em partes do sistema nervoso que não estão relacionadas com a sensação

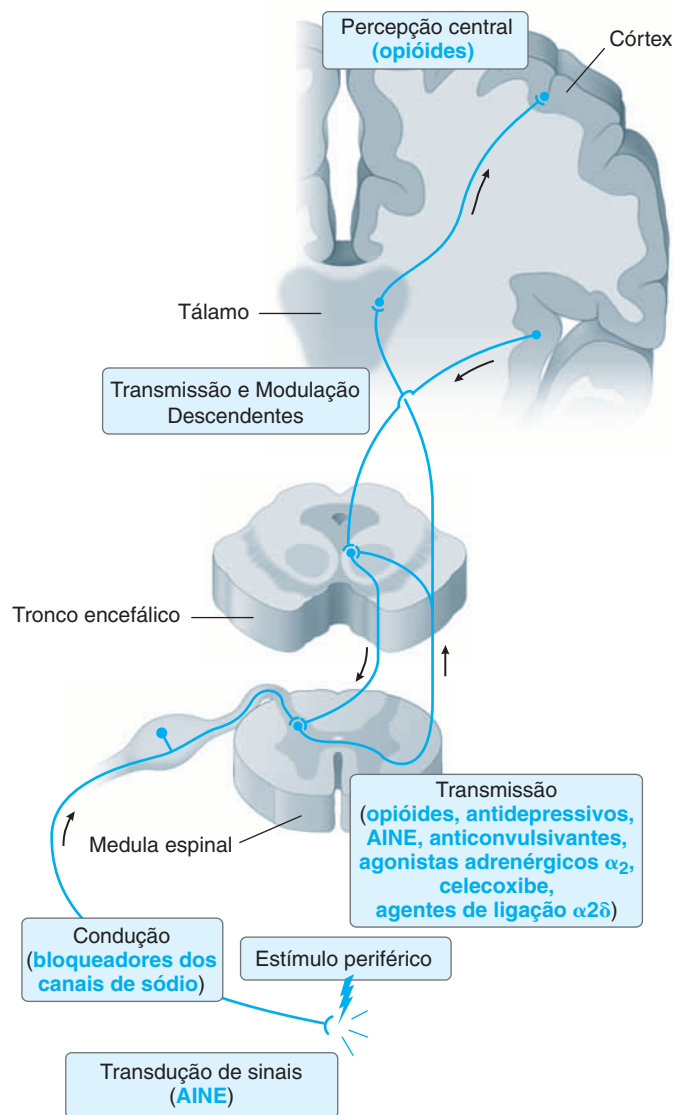



Fig. 16.10 Resumo dos locais de ação das principais classes de fármacos utilizados no manejo da dor. Os analgésicos têm participação direcionada para diversas etapas na percepção da dor, desde o início de um estímulo de dor até a percepção central dessa dor. Os AINE modulam a despolarização da membrana inicial (transdução de sinais) em resposta a um estímulo periférico. Os bloqueadores dos canais de sódio diminuem a condução do potencial de ação nas fibras nociceptivas. Os opióides, os antidepressivos, os AINE, os anticonvulsivantes e os agonistas α_2-adrenérgicos modulam a transmissão da sensação da dor na medula espinal, diminuindo o sinal transmitido das vias de dor periféricas para centrais. Os opióides também modulam a percepção central de estímulos dolorosos. Os múltiplos locais de ação dos analgésicos permitem o uso de uma abordagem combinada de fármacos no manejo da dor. Por exemplo, a dor moderada é freqüentemente tratada com associações de opióides e AINE. Como esses fármacos apresentam diferentes mecanismos e locais de ação, a combinação dos fármacos é mais efetiva do que o uso isolado de apenas um fármaco.

somática, os analgésicos podem produzir efeitos adversos deletérios. Uma abordagem para limitar a sua toxicidade consiste no uso de formas localizadas (não-sistêmicas) de liberação do fármaco. Em particular, a liberação epidural e a administração tópica limitam o fármaco a um local específico de ação. Muitos opióides são de ação curta e precisam ser administrados com freqüência a pacientes que apresentam dor intensa. Foram também desenvolvidas formas de liberação de fármacos para otimizar a farmacocinética dos opióides de ação curta; estes métodos incluem formas de dosagem transdérmica e bucal, dispositivos de analgesia controlados pelo paciente e preparações orais de liberação controlada. Os dispositivos controlados pelo paciente asseguram que ele não irá sofrer dor, devido aos efeitos de alívio do fármaco, e os controles instrumentais podem evitar efetivamente a ocorrência de *overdose*. Todavia, no momento atual, as tecnologias controladas pelo paciente são apenas apropriadas para tratamento de pacientes internados.

Os analgésicos atualmente disponíveis foram identificados, em sua maioria, por observação empírica (opióides, AINE e anestésicos locais) ou casualmente (anticonvulsivantes). Neste momento em que os mecanismos responsáveis pela dor estão sendo pesquisados em nível molecular, estão sendo identificados muitos novos alvos que provavelmente irão levar ao desenvolvimento de classes novas e diferentes de analgésicos. Espera-se que os fármacos ativos nesses alvos irão apresentar maior eficácia e menos efeitos adversos do que as terapias atuais. As abordagens efetivas no manejo da dor devem basear-se não apenas na intervenção farmacológica; a fisioterapia e a reabilitação e, em algumas situações muito limitadas, a intervenção cirúrgica também podem desempenhar um papel. O efeito placebo produz analgesia e pode explicar o sucesso limitado obtido por tratamentos como a acupuntura e a homeopatia. Em geral, esses efeitos são imprevisíveis, modestos e de curta duração. A crescente complexidade do manejo da dor gerou serviços especializados de dor para controle da dor em pacientes internados, bem como clínicas e centros para o manejo ambulatório da dor crônica.

■ *Agradecimentos*

Os autores agradecem a Salahadin Abdi, MD, Rani Burstein, PhD, Carl Rosow, MD, PhD, e Joachim Scholz, MD, pelos seus valiosos comentários.

■ *Leituras Sugeridas*

Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, et al. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev* 2006;12:250–275. (*Discussão dos novos conceitos em farmacologia do acetaminofeno [paracetamol].*)

Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin. *JAMA* 2005;293:3043–3052. (*Revisão sistemática dos ensaios clínicos controlados e randomizados publicados sobre a dor neuropática não maligna.*)

Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence-based proposal. *Pain* 2005;118: 289–305. (*Abordagem clínica do tratamento da dor neuropática.*)

Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001;413:203–210. (*Discussão dos mecanismos de dor, dando ênfase às terminações periféricas.*)

Mackie K. Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2006;46:101–122. (*Revisão da farmacologia dos canabinóides.*)

Mendell JR, Sahenk Z. Painful sensory neuropathy. *N Engl J Med* 2003;348:1243–1255. (*Discussão clinicamente orientada do diagnóstico, da fisiopatologia e do tratamento da neuropatia sensorial dolorosa.*)

Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? *Nature Neurosci* 2002; 5 Suppl:1062–1067.

Waxman SG. Transcriptional channelopathies: an emerging class of disorders. *Nature Rev Neurosci* 2001;2:652–659. (*Revisão dos estados patológicos associados a alterações de transcrição da expressão de genes dos canais iônicos; a dor é incluída como exemplo.*)

Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanismspecific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004;140:441–451. (*Avanços da compreensão molecular das vias da dor.*)

Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765–1769. (*Discussão da sensibilidade regulada do sistema nociceptivo.*)

Yaksh TL. Central pharmacology of nociceptive transmission. In: McMahon SB, Koltzenburg M, eds. *Wall and Melzack's textbook of pain*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2006. (*Contém uma discussão da neurotransmissão no corno dorsal e sua correlação com a dor.*)

Resumo Farmacológico — Capítulo 16 Farmacologia da Analgesia

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
AGONISTAS DOS RECEPTORES OPIÓIDES μ **Morfina, Codeína e Derivados Semi-sintéticos** ***Mecanismo — Agonistas naturais ou semi-sintéticos do receptor opióide μ, que resultam em inibição da neurotransmissão***				
Morfina	Dor (moderada a intensa) Analgesia para o paciente com ventilação mecânica	*Depressão respiratória, hipotensão, confusão e potencial de abuso* Obstipação, náuseas, vômitos, tonteira, cefaléia, sedação, retenção urinária e prurido	Asma grave Íleo paralítico Depressão respiratória/ hipoventilação Obstrução das vias respiratórias superiores	A morfina é metabolizada no fígado, e o seu metabólito ativo, M6G, é excretado pelos rins; pode ser necessário um ajuste da dose em pacientes com doença renal As preparações orais de liberação controlada reduzem o número necessário de doses diárias; todavia, essas formulações estão associadas a um potencial de abuso A morfina intravenosa ou subcutânea é comumente utilizada em dispositivos de analgesia controlados pelo paciente A morfina epidural ou intratecal pode produzir analgesia altamente efetiva ao atingir concentrações locais elevadas no corno dorsal da medula espinal
Codeína	Dor (leve a moderada)	*Iguais aos da morfina. Além disso, convulsões com o uso de dose excessiva*	Durante o parto de prematuro Lactentes prematuros	Muito menos efetiva do que a morfina no tratamento da dor Utilizada pelos seus efeitos antitussivos e antidiarréicos A quinidina diminui os efeitos analgésicos da codeína ao inibir a bioativação da codeína em morfina
Oxicodona **Hidrocodona**	Dor (moderada a grave)	*Iguais aos da morfina*	Iguais aos da morfina	Análogos mais efetivos da codeína no tratamento da dor
Agentes Sintéticos ***Mecanismo — Agonistas sintéticos do receptor opióide μ que resultam em inibição da neurotransmissão***				
Metadona	Desintoxicação de pacientes com adição de opióides Dor intensa	*Iguais aos da morfina*	Hipersensibilidade à metadona	Em virtude de sua longa duração de ação, a metadona é utilizada para obter alívio prolongado da dor em pacientes com câncer
Fentanil **Alfentanil** **Sufentanil**	Dor (moderada a intensa)	*Iguais aos da morfina*	Iguais às da morfina	O fentanil é mais potente que a morfina e apresenta biodisponibilidade por diversas vias. A administração transmucosa (em pastilhas) é útil para pacientes pediátricos. Uma formulação transdérmica (discos) libera lentamente o fármaco com o decorrer do tempo O alfentanil e o sufentanil estão estruturalmente relacionados com o fentanil; o alfentanil é mais potente do que o fentanil, enquanto o sufentanil é menos potente do que o fentanil
Remifentanil	Dor (moderada a intensa) Adjuvante da anestesia geral	*Iguais aos da morfina. Além disso, observa-se a ocorrência de rigidez muscular*	Não deve ser utilizado para administração epidural ou intratecal, visto que a glicina presente na formulação pode causar neurotoxicidade	O remifentanil apresenta um metabolismo e eliminação inusitadamente rápidos. O remifentanil permite efetuar uma equivalência precisa da dose do fármaco com a resposta clínica. Entretanto, o rápido término de ação do remifentanil durante a anestesia exige a co-administração de um fármaco de ação mais longa para manter a analgesia no pós-operatório

Meperidina	Dor (moderada a intensa)	*Iguais aos da morfina. Além disso, observa-se a ocorrência de euforia e midríase*	Uso recente ou concomitante de IMAO	O metabólito tóxico normeperidina pode causar aumento da excitabilidade do SNC e convulsões. A excreção renal de normeperidina torna a toxicidade um problema na dosagem repetida do fármaco ou em pacientes com doença renal. Ao contrário de outros opióides, a meperidina causa midríase, mais do que miose O uso recente ou concomitante de IMAO constitui uma contra-indicação absoluta, devido ao risco de síndrome de serotonina potencialmente fatal Em geral, evita-se a co-administração com selegilina ou sibutramina, devido ao risco teórico da síndrome de serotonina
Levorfanol	Dor (moderada a intensa)	*Iguais aos da morfina*	Hipersensibilidade ao levorfanol	A exemplo de outros opióides, o levorfanol exerce efeitos analgésicos através de receptores na substância cinzenta periventricular e periaqueductal no cérebro e na medula espinal, alterando, assim, a percepção e a transmissão da dor Disponível em formas IV e oral
Propoxifeno	Dor (leve a moderada)	*Iguais aos da morfina*	Hipersensibilidade ao propoxifeno	Estruturalmente relacionado com a metadona. Analgesia de ação central leve O propoxifeno aumenta acentuadamente o nível sérico de carbamazepina
Agonistas Parciais e Mistos ***Mecanismo — Agonistas parciais dos receptores μ (butorfanol e buprenorfina) e agonista κ com atividade antagonista μ parcial (nalbufina)***				
Butorfanol **Buprenorfina**	Dor (moderada a grave) Adjuvante da anestesia balanceada	*Hipotensão, palpitação, tinido, depressão respiratória, infecção das vias respiratórias superiores* Tontura, sedação, insônia e congestão com administração intranasal a longo prazo	Hipersensibilidade à medicação	Produzem analgesia semelhante à morfina, porém com sintomas eufóricos mais leves Disponíveis em *spray* intranasal e formulações IV
Nalbufina	Dor (moderada a intensa) Adjuvante da anestesia balanceada	*Depressão respiratória, hipersensibilidade (freqüente)* Sudorese, náusea, vômitos, tontura, sedação	Hipersensibilidade à nalbufina	Sua atividade antagonista μ pode precipitar abstinência em pacientes que receberam opióides cronicamente
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES OPIÓIDES ***Mecanismo — Antagonistas dos receptores opióides μ, bloqueando, assim, os efeitos opióides endógenos ou exógenos***				
Naloxona **Naltrexona**	Toxicidade aguda dos opióides (naloxona) Adicção de opióides, álcool (Naltrexona)	*Arritmias cardíacas, hipertensão, hipotensão, hepatotoxicidade, edema pulmonar, abstinência de opióides* *Trombose venosa profunda e embolia pulmonar (naltrexona)*	Hepatite aguda ou insuficiência hepática (naltrexona)	A combinação de ioimbina e naloxona resulta em maior ansiedade, tremores, palpitações, ondas de calor e de frio, bem como níveis plasmáticos elevados de cortisol

(*Continua*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 16 Farmacologia da Analgesia** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES OPIÓIDES ***Mecanismo — Antagonistas dos receptores opióides μ, bloqueando, assim, os efeitos opióides endógenos ou exógenos***				
Alvimopam	Íleo pós-operatório e disfunção intestinal mediada por opióides	Diarréia, flatulência, dor abdominal, nervosismo, poliúria, elevação das PFH	Hipersensibilidade ao alvimopam	O alvimopam é um potente antagonista dos receptores opióides μ *periféricos* Estudos limitados em seres humanos mostram que o alvimopam impede a obstipação induzida pela morfina, porém não exerce nenhum efeito sobre a analgesia da morfina
ANALGÉSICOS NÃO-ESTERÓIDES ***Mecanismo — Afetam a via de síntese das prostaglandinas***				
Acetaminofeno **Aspirina** **Naproxeno** **Ibuprofeno** **Indometacina** **Diclofenaco** **Piroxicam** **Celecoxibe**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 41			
ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ***Mecanismo — Promovem a neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica, inibindo a recaptação de neurotransmissores***				
Amitriptilina **Nortriptilina** **Imipramina** **Desipramina** **Duloxetina** **Venlafaxina**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 13			
ANTICONVULSIVANTES E ANTIARRÍTMICOS ***Mecanismo — Inibem a iniciação ou a condução do potencial de ação***				
Carbamazepina **Oxcarbazina** **Gabapentina** **Pregabalina** **Lamotrigina**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 14			
Mexiletina	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 18			
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES NMDA ***Mecanismo — Bloqueiam a despolarização pós-sináptica dependente dos receptores NMDA***				
Quetamina	Analgesia Anestesia dissociativa Único agente anestésico para procedimentos que não exigem relaxamento do músculo esquelético	*Hipertensão, taquiarritmias, mioclonos, depressão respiratória, aumento da pressão intracraniana* Alucinações, sonhos vívidos, sintomas psiquiátricos	Hipersensibilidade à quetamina Hipertensão grave	Útil para o tratamento da dor intensa aguda, como lesão em campo de batalha, devido ao risco mínimo de depressão respiratória. A aplicação mais ampla da quetamina é limitada pelos seus efeitos psicomiméticos Aumenta o débito cardíaco através de aumento do efluxo simpático

Dextrometorfano	Tosse Dor neuropática	Tonteira, sonolência, fadiga	Co-administração de IMAO	O dextrometorfano, quando utilizado nas doses relativamente altas necessárias para produzir analgesia, também provoca tonteira, fadiga, confusão e efeitos psicomiméticos A co-administração de IMAO está absolutamente contra-indicada devido ao risco da síndrome de serotonina A co-administração com selegilina ou sibutramina é habitualmente evitada
AGONISTAS DOS RECEPTORES DE SEROTONINA 5-HT$_{1D}$ *Mecanismo — Induzem vasoconstrição vascular cerebral e reduzem a transmissão nociceptiva*				
Sumatriptana **Rizatriptana** **Naratriptana** **Zolmitriptana** **Almotriptana** **Electriptana**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 13			

17

Farmacologia da Dependência e Abuso de Drogas

Robert M. Swift e David C. Lewis

Introdução
Caso
Definições
Mecanismos de Tolerância, Dependência e Adicção
Mecanismos de Tolerância
Mecanismos de Dependência Física
Mecanismos de Dependência Psicológica
Mecanismos de Adicção
Variáveis que Afetam o Desenvolvimento da Adicção
Subtipos de Usuários de Álcool e Drogas
Drogas de Abuso
Medicamentos Prescritos com Freqüência
Opióides
Benzodiazepínicos e Barbitúricos
Drogas Relacionadas a Tratamentos
Heroína
Álcool
Nicotina
Cocaína e Anfetamina
Drogas de Abuso que Afetam Receptores Não-Terapêuticos
Complicações Clínicas do Abuso e Dependência de Drogas
Tratamentos da Adicção
Desintoxicação
Técnicas de Auto-Ajuda e Ajuda Mútua em Doze Passos
Tratamento Farmacológico da Dependência
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Este capítulo analisa os agentes farmacológicos associados ao uso indevido, abuso e dependência de drogas. Embora seja importante conhecer a neurofarmacologia desses agentes para compreender os efeitos sobre o comportamento e os riscos da adicção, a farmacologia não é absolutamente o único determinante da experiência ou do comportamento relativo às drogas. Características da personalidade, como o comportamento de risco, podem contribuir para o abuso de drogas. A idade em que a droga é usada pela primeira vez, a experiência anterior com drogas, os efeitos previstos da experiência, o estado nutricional e fatores sociais também podem influenciar o risco de abuso e dependência.

Também há alguma superposição entre problemas com álcool e drogas e doença psiquiátrica. O álcool é muito usado como automedicação para alívio da ansiedade (i. é, como ansiolítico), e as anfetaminas podem ser usadas como automedicação no transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. No entanto, muitas vezes é difícil determinar se essas doenças são causas ou efeitos do uso de drogas, porque as ações das próprias drogas, bem como a abstinência e a dependência, podem revelar uma doença psiquiátrica em um indivíduo antes compensado.

As variáveis ambientais têm forte influência no desenvolvimento da adicção. Por exemplo, as atitudes da sociedade relativas ao uso de drogas costumam influenciar a probabilidade de seu uso pela primeira vez. A disponibilidade e o custo da droga também podem ser afetados pela situação legal e por impostos. A existência de alternativas, que não incluam drogas, pode ter grande influência na probabilidade de uso e adicção.

Embora este capítulo não contenha uma descrição exaustiva dos mecanismos de ação de todas as drogas de abuso, as drogas representativas selecionadas são apresentadas mecanisticamente, e no Quadro 17.1 são resumidos os mecanismos das outras drogas importantes. Por fim, são analisadas as estratégias terapêuticas – farmacológicas e psicossociais – usadas no tratamento da dependência de drogas.

■ Caso

J.B., um homem de 25 anos com história de uso pesado de heroína, é levado ao pronto-socorro de um hospital na periferia de Phoenix com quadro progressivo de náusea, vômito, diarréia, dor muscular e ansiedade há 8 horas. O Sr. B explica que está tentando "deixar o vício" e que "usou" a droga pela última vez há cerca de 24 horas. Ele mostra necessidade irresistível de consumir heroína, está muito agitado e desconfortável. O exame físico mostra temperatura de 39,5°C, pupilas aumentadas, pressão arterial de 170/95 mmHg e freqüência cardíaca de 108 batimentos por minuto. Apresenta irritabilidade e grande sensibilidade ao toque; as respostas a estímulos dolorosos, como a espetada de um alfinete, são desproporcionais à intensidade do estímulo. O Sr. B é medicado com 20 mg de metado-

QUADRO 17.1 Principais Drogas de Abuso

CLASSE DA DROGA	EXEMPLOS	RECEPTOR (AÇÃO)	SINAIS CLÍNICOS	OBSERVAÇÕES
Opióides	Morfina Heroína Codeína Oxicodona	μ-opióide (agonista)	Euforia, seguida por sedação, depressão respiratória	Usados terapeuticamente como analgésicos (com exceção da heroína)
Benzodiazepínicos	Triazolam Lorazepam Diazepam	$GABA_A$ (modulador)	Sedação, depressão respiratória	Usados terapeuticamente como ansiolíticos, sedativos
Barbitúricos	Fenobarbital Pentobarbital	$GABA_A$ (modulador)	Sedação, depressão respiratória	Usados terapeuticamente como ansiolíticos e sedativos; há maior risco de superdosagem do que com os benzodiazepínicos
Álcool	Etanol	$GABA_A$ (modulador), antagonista NMDA	Intoxicação, sedação, perda de memória	Legal em muitos países
Nicotina	Tabaco	Nicotínico da ACh (agonista)	Alerta, relaxamento muscular	Legal em muitos países
Psicoestimulantes	Cocaína Anfetamina	Dopamina, adrenérgico, serotonina (inibidor da recaptação)	Euforia, alerta, hipertensão, paranóia	As anfetaminas também invertem o transportador da recaptação e liberam o neurotransmissor das vesículas sinápticas para o citossol
Cafeína	Café	Adenosina (antagonista)	Alerta, tremor	Geralmente legal, a adicção é rara
Canabinóides	Maconha	CB1, CB2 (agonista)	Alterações do humor, fome, instabilidade	
Fenciclidina (PCP)	Não aplicável	NMDA (antagonista)	Alucinações, comportamento hostil	
Feniletilaminas	MDMA (Ecstasy), MDA	Serotonina, dopamina, adrenérgico (inibidores da recaptação, múltiplas ações)	Euforia, alerta, hipertensão, alucinações	Estruturalmente relacionadas às anfetaminas, efeitos semelhantes aos dos agentes psicodélicos
Agentes psicodélicos	LSD DMT Psilocibina	$5\text{-}HT_2$ (agonista parcial)	Alucinações	
Inalantes	Tolueno Nitrato de amila Óxido nitroso	Desconhecido	Tontura, intoxicação	

MDMA, metilenodioximetanfetamina; MDA, metilenodioxianfetamina; LSD, dietilamida do ácido lisérgico; DMT, dimetiltriptamina; NMDA, N-metil-D-aspartato.

na, um opióide de ação prolongada. Então, sente-se um pouco mais confortável e recebe uma segunda dose de 20 mg, que o deixa bem mais tranqüilo e alivia os sintomas. Em seguida, o Sr. B é internado em um centro de desintoxicação, onde passa por um programa de tratamento durante 28 dias. Durante a semana subseqüente, a dose de metadona é reduzida em cerca de 20% ao dia. O Sr. B é inscrito no programa dos Narcóticos Anônimos (NA), onde conta sua história de dependência. O início foi lento, com uso apenas algumas vezes ao mês, "em ocasiões especiais", como ele contou. Com o tempo, porém, ele constatou que o efeito não era tão intenso quanto no início, e passou a usar (por injeção intravenosa) quantidades maiores e com maior freqüência. Por fim, ele estava usando a droga duas vezes ao dia e sentia-se "aprisionado".

Embora o Sr. B considere úteis as sessões dos NA, comparece esporadicamente. Durante as semanas subseqüentes ele apresenta alterações cíclicas do peso, períodos alternados de insônia e ansiedade, e "fissura" por heroína, apesar dos exames de urina negativos para opióides. Dois meses depois, tem uma recaída e volta a usar heroína.

QUESTÕES

- **1.** Qual a causa dos sinais e sintomas físicos do Sr. B (isto é, náusea, vômito, febre, aumento das pupilas e hipertensão) quando procurou o pronto-socorro?
- **2.** Por que a abstinência de heroína foi tratada com outro opióide (metadona)?
- **3.** Por que o Sr. B notou que, com o tempo, o efeito da heroína tornou-se menos intenso do que no início?
- **4.** Por que o Sr. B apresentou "fissura" pela heroína após cessarem os sintomas fisiológicos?
- **5.** Como os programas do tipo Narcóticos Anônimos podem ajudar no tratamento da dependência? E por que esses programas nem sempre têm êxito?

DEFINIÇÕES

Antes de descrever as várias drogas de abuso e os possíveis mecanismos de ação, é importante definir termos. Muitos periódicos médicos usam a nomenclatura empírica criada pela American Psychiatric Association (APA) em um manual intitulado DSM-IV (Boxe 17.1). Nele a **dependência de substâncias (adicção)** é definida como "um padrão mal-adaptativo de uso de substâncias que leva a prejuízo ou sofrimento clínico significativo, evidenciado por três (ou mais)" características, que incluem tolerância, abstinência e abandono ou redução de "importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas ... em razão do uso da substância", durante um período de 12 meses. O termo **"abuso"** aplica-se especificamente a substâncias *não-prescritas*. Assim, o etanol e a cocaína, que não costumam ser prescritos, são considerados drogas de abuso.

O **uso indevido** de drogas costuma referir-se ao uso impróprio de substâncias *prescritas*, ou ao uso dessas substâncias para fins não-terapêuticos. O uso de morfina ou de um benzodiazepínico para outros fins que não sua indicação terapêutica, ou em dose maior ou mais freqüente do que a indicada, constitui uso indevido da substância.

Por vezes, a linha que separa o abuso do uso indevido é indistinta. Por exemplo, a maconha, que durante muito tempo foi considerada droga de abuso, vem tendo seu uso terapêutico legitimado como antiemético em pacientes submetidos à quimioterapia contra câncer; alguns estados permitem a prescrição da maconha para esse fim. Além disso, a nicotina (tecnicamente uma droga de abuso) — na forma de adesivo ou goma de mascar — pode combater os efeitos da abstinência de nicotina em tabagistas que tentam vencer a dependência. Até mesmo a distinção entre o uso "terapêutico" e "não-terapêutico" de uma droga pode ser imprecisa, pois muitos casos de abuso têm origem em tentativas de automedicação. Assim, o etanol pode ser auto-administrado como ansiolítico, embora esse uso não seja monitorado nem endossado por um médico, enquanto a cafeína, talvez a mais usada das substâncias com ação no sistema nervoso central (SNC), é auto-administrada como estimulante para combater a sonolência.

Os termos *tolerância*, *dependência* e *abstinência* podem ser definidos com base em suas ações fisiológicas. Esses vocábulos são igualmente aplicados a drogas prescritas por médicos e não-prescritas. A **tolerância** refere-se à diminuição do efeito de uma droga com o uso contínuo. A primeira administração de uma droga produz uma curva de dose–resposta característica; após administração repetida da mesma droga, porém, a curva de dose–resposta desvia-se para a direita, pois *são necessárias doses maiores para produzir a mesma resposta* (Fig. 17.1), como aconteceu no caso do Sr. B. O perfil de toxicidade e o perfil de letalidade da droga nem sempre se deslocam da mesma forma ou no mesmo grau que o perfil "terapêutico", de modo que administrações repetidas podem reduzir o índice terapêutico. Assim, é provável que o Sr. B

BOXE 17.1 Critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) para Dependência de Substâncias (Adicção)

Um padrão mal-adaptativo de uso de substância, levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, evidenciado por três (ou mais) dos seguintes critérios, ocorrendo a qualquer momento no mesmo período de 12 meses:

1. Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos:
   a. Necessidade de quantidades muito maiores da substância para que haja intoxicação ou o efeito desejado.
   b. Acentuada redução do efeito com o uso contínuo da mesma quantidade de substância.
2. Abstinência, manifestada por qualquer um dos seguintes aspectos:
   a. A síndrome de abstinência característica para a substância (definida pelos critérios da APA para abstinência de uma substância específica).
   b. A mesma substância (ou uma substância estreitamente relacionada) é consumida para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.
3. A substância freqüentemente é consumida em maior quantidade ou durante um período mais longo do que o pretendido.
4. Um desejo persistente ou esforços malsucedidos para reduzir ou controlar o uso da substância.
5. Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção da substância (p. ex., consulta a vários médicos ou longas viagens de automóvel), no uso da substância (p. ex., fumar um cigarro atrás do outro) ou na recuperação de seus efeitos.
6. Importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso da substância.

O uso da substância é levado adiante, apesar da consciência de um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado pela substância (p. ex., uso atual de cocaína, apesar de reconhecer que a depressão é induzida por ela, ou consumo continuado de bebidas alcoólicas, apesar de reconhecer o agravamento de uma úlcera pelo consumo de álcool).

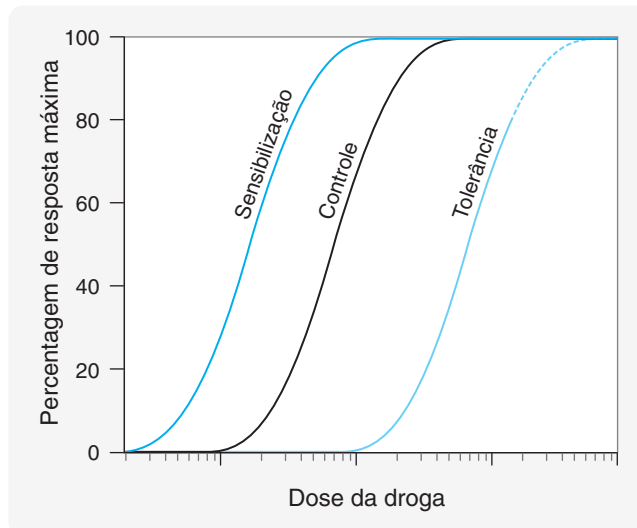



Fig. 17.1 Efeitos da tolerância e sensibilização sobre a curva de dose–resposta. A primeira administração de uma droga provoca uma determinada curva de dose–resposta (*preto*). Administrações repetidas da droga podem levar ao desenvolvimento de tolerância, na qual ocorre deslocamento da curva de dose-resposta para a direita (*azul–claro*). É necessária uma dose maior para produzir o mesmo efeito, e nem sempre é possível atingir o mesmo efeito máximo (*parte tracejada da curva*). A sensibilização aos efeitos de uma droga significa que há deslocamento da curva de dose–resposta para a esquerda (*azul escuro*), sendo necessária uma dose menor para produzir a mesma resposta. Além das alterações ilustradas na aparente potência da droga, a tolerância e a sensibilização também podem estar associadas a modificações na resposta máxima produzida pela droga.

tenha desenvolvido menor tolerância aos efeitos colaterais de constipação e constricção pupilar do que à "onda" provocada pela heroína. Pelo mesmo motivo, o aumento da necessidade de heroína ampliava o risco de superdosagem letal. O efeito oposto, denominado **sensibilização** (também chamado de **tolerância inversa**), refere-se a um desvio da curva de dose-resposta para a esquerda, de modo que a administração repetida de uma droga provoca um maior efeito de determinada dose ou há necessidade de uma dose menor para obter o mesmo efeito. É interessante notar que pode haver tolerância e sensibilidade simultâneas a uma droga. Os mecanismos subjacentes à tolerância e sensibilização foram temas de pesquisas importantes, como é descrito adiante.

A **dependência física** (ou **dependência fisiológica**) refere-se aos sinais e sintomas físicos adversos provocados pela **abstinência** de uma droga. No caso do Sr. B, os sintomas iniciais no pronto-socorro eram causados pela abstinência de heroína, e a necessidade de continuar usando heroína para evitar esses sintomas indicava dependência física. A dependência física é provocada por muitos mecanismos iguais aos que causam tolerância. Como na tolerância, os pontos de referência homeostáticos são alterados para compensar a presença da droga. Se o uso da droga for interrompido, os pontos de referência alterados provocam efeitos inversos àqueles que ocorrem na presença da droga. Por exemplo, a interrupção abrupta do uso de um analgésico opióide causa hipersensibilidade a estímulos dolorosos (além de outros sintomas), ao passo que a interrupção abrupta do uso de um sedativo/hipnótico barbitúrico provoca insônia, ansiedade e agitação (entre outros sintomas).

A **dependência psicológica** é um fenômeno mais complexo que pode ocorrer mesmo com drogas que não causam tolerância e dependência física. A dependência psicológica ocorre sempre que uma droga afeta o **sistema de recompensa** encefálico. As sensações agradáveis produzidas causam o desejo de continuar usando a droga. Quando o uso da droga é interrompido, as adaptações ocorridas no sistema de recompensa encefálico manifestam-se como disforia e "fissura" pela droga, como aconteceu com o Sr. B. Assim, tanto a dependência física quanto a dependência psicológica são causadas por alterações nos processos de homeostase, mas esses processos ocorrem em regiões diferentes do encéfalo.

Este capítulo usa o termo **adicção** como sinônimo de dependência. Como observado nos critérios do DSM (Boxe 17.1), a adicção costuma referir-se ao *comportamento compulsivo de uso (e procura) da droga que interfere com as atividades normais e leva o dependente a continuar usando a droga apesar das conseqüências cada vez piores*. Como o Sr. B sentiu que estava "aprisionado" pela droga e era compelido a continuar usando-a, é provável que houvesse adicção à heroína.

A adicção pode coexistir com a tolerância e a dependência, mas a presença desta última não significa necessariamente adicção. Por exemplo, um paciente tratado com opióide para alívio de dor crônica provavelmente desenvolverá tolerância à droga e necessitará de doses maiores com o tempo. No entanto, isso não significa necessariamente adicção ao opióide e provavelmente será possível reduzir a dose aos poucos e, por fim, eliminar o analgésico quando cessar a dor. Nesse caso, o paciente é considerado tolerante e dependente do opióide, mas não adicto. A tolerância e a dependência são adaptações fisiológicas normais ao uso contínuo de uma droga, ao passo que a adicção representa um estado de má adaptação. Adiante é apresentado um exame mais detalhado dos mecanismos e fatores que afetam a probabilidade de adicção.

MECANISMOS DE TOLERÂNCIA, DEPENDÊNCIA E ADICÇÃO

MECANISMOS DE TOLERÂNCIA

A tolerância ocorre quando a administração repetida de uma droga provoca um desvio da curva de dose-resposta para a direita, de modo que seja necessária uma maior dose (concentração) da droga para produzir o mesmo efeito. Uma droga pode causar tolerância por diversos mecanismos. A **tolerância inata** refere-se a variações individuais na sensibilidade à droga que estão presentes desde sua primeira administração. Essas variações de sensibilidade podem ser decorrentes de polimorfismos nos genes que determinam o receptor da droga ou nos genes que afetam a absorção, o metabolismo ou a excreção da droga. Como qualquer traço multifatorial, provavelmente a variação genética é modificada pelo ambiente. Um exemplo de tolerância inata é observado com o álcool. A sensibilidade individual aos efeitos comportamentais do álcool é variável; pessoas com alta sensibilidade apresentam efeitos agradáveis ou sedação após um ou dois drinques, enquanto outras com baixa sensibilidade necessitam de vários drinques para sentir o efeito do álcool. Os adultos jovens com baixa sensibilidade correm maior risco de se tornarem alcoólatras mais tarde.

A tolerância que se desenvolve com o passar do tempo é denominada **tolerância adquirida**. Três classes de mecanismos determinam o desenvolvimento da tolerância adquirida: farmacocinética, farmacodinâmica e aprendida. A **tolerância farmacocinética** surge quando há aumento da capacidade de metabolizar ou excretar a droga ao longo do tempo. Na maioria das vezes, o aumento do metabolismo é atribuível à síntese induzida de enzimas metabólicas como o citocromo P450 (ver Cap. 4). Nesses casos, a tolerância farmacocinética resulta em menor concentração plasmática da droga em qualquer dose (Fig. 17.2).

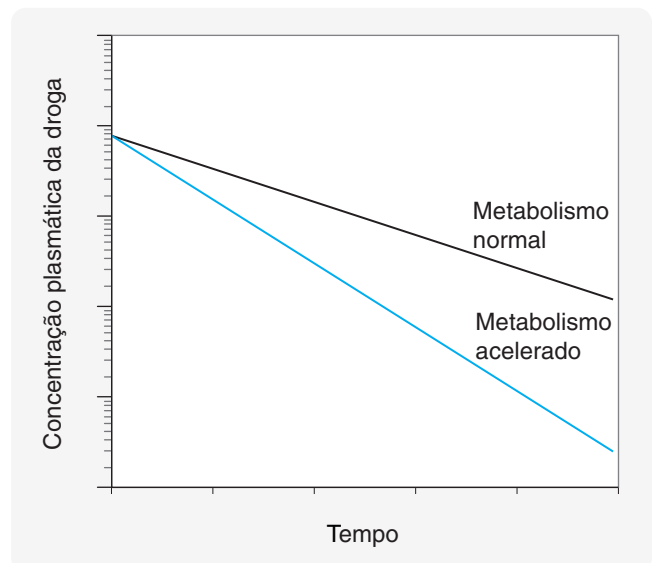



Fig. 17.2 Indução de tolerância por aumento do metabolismo da droga. Após a administração inicial, uma droga metabolizada por enzimas microssomais hepáticas exibe cinética de eliminação de primeira ordem (*curva preta*). Após administrações repetidas da droga, a indução dessas enzimas causa metabolismo acelerado e diminuição da meia-vida plasmática (*curva azul*). Como a droga é eliminada com mais rapidez, é necessária uma maior dose da droga para produzir a mesma resposta.

A **tolerância farmacodinâmica**, o mecanismo mais importante de tolerância, é causada por alterações na interação droga–receptor. Essas alterações podem incluir a diminuição do número de receptores ou uma modificação na via de transdução do sinal (Fig. 17.3). A curto prazo, alterações no número de receptores ou na afinidade de ligação podem ser causadas por inativação de receptores (p. ex., através da fosforilação), interiorização e degradação de receptores da superfície celular ou outros mecanismos. Por exemplo, uma quinase presente no citoplasma pode fosforilar (e, portanto, inativar) apenas a forma ligada ao agonista de um receptor da membrana. No caso de alguns receptores acoplados à proteína G metabotrópicos, as adaptações a curto prazo podem incluir mecanismos que interferem com o acoplamento entre a proteína G e o receptor, por exemplo, por fosforilação do receptor ou das subunidades de proteína G. A alteração na condutância de um canal iônico por fosforilação mediada pelo receptor é outro mecanismo de tolerância.

A longo prazo, as alterações no número de receptores ou em outras moléculas sinalizadoras costumam ser causadas por regulação dos genes que codificam essas proteínas. Por exemplo, os efeitos celulares dos opióides são mediados por um receptor metabotrópico acoplado à proteína G. Entre outros efeitos, a ligação do opióide ao receptor inibe a atividade da adenil ciclase (ver Cap. 16). Portanto, a administração a curto prazo de um opióide como a morfina causa diminuição do monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) celular. Com a administração contínua da droga, porém, a ativação posterior de um ou mais fatores de transcrição aumenta a transcrição do gene da adenil ciclase e, portanto, reduz a resposta celular a uma determinada dose de morfina (Fig. 17.4). Considera-se que mesmo os efeitos mais duradouros são causados por alguns mecanismos subjacentes à memória de longo prazo. Por exemplo, as alterações a longo prazo no padrão de expressão gênica podem alterar a expressão de receptores de glutamato AMPA (ver Cap. 11). Além disso, adaptações celulares duradouras provocadas pela liberação de fatores neurotróficos podem causar adaptações permanentes ao uso de drogas modificando sinapses existentes e criando novas, assim efetivamente "reprogramando" o encéfalo. Essas adaptações moleculares e celulares de longa duração provavelmente explicam as "fissuras" e recaídas que ocorrem muito tempo após a interrupção do uso da droga, como no caso do Sr. B.

Outra forma de tolerância é a denominada **tolerância aprendida**. Na tolerância aprendida, uma droga produz alte-

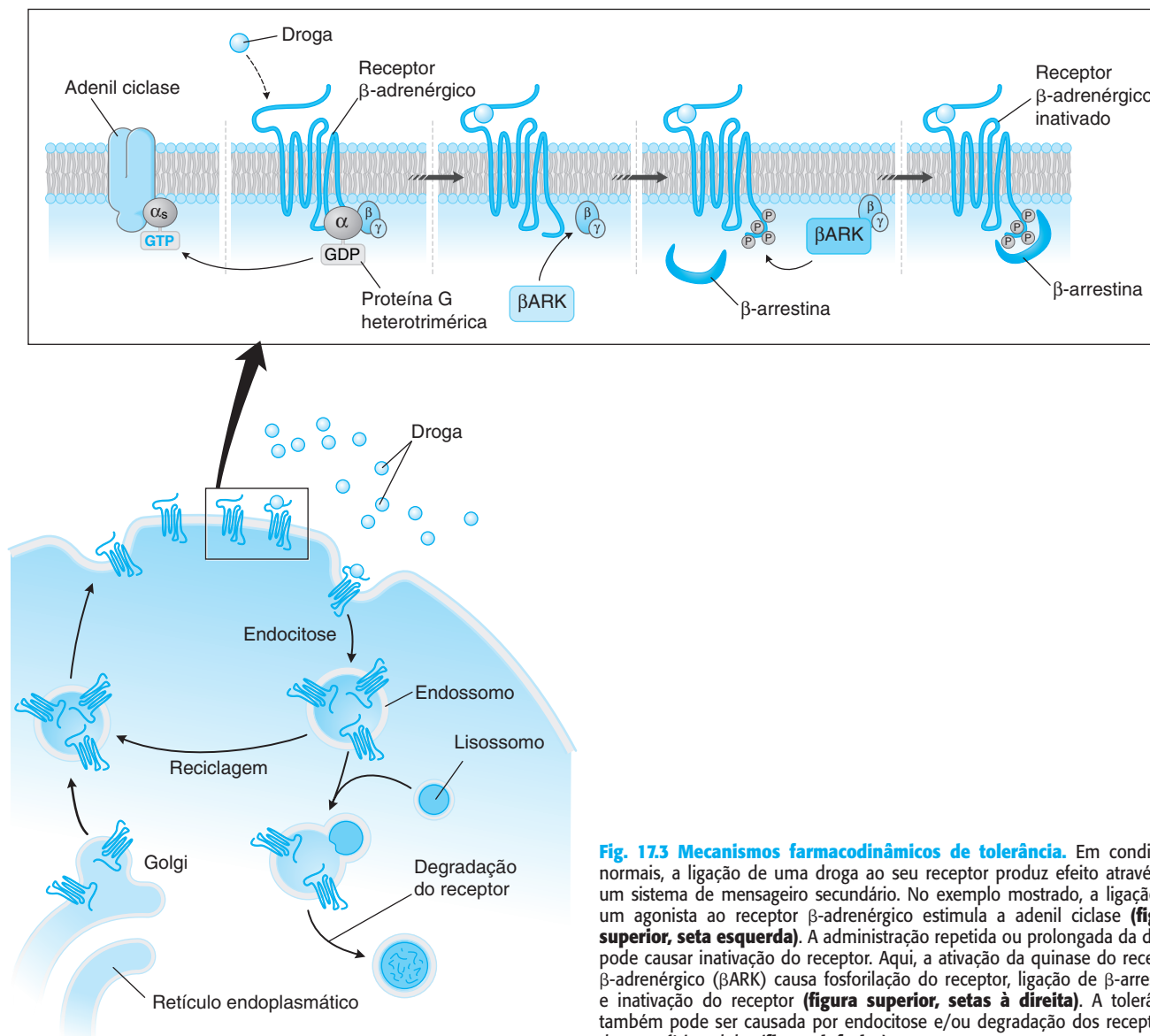



Fig. 17.3 Mecanismos farmacodinâmicos de tolerância. Em condições normais, a ligação de uma droga ao seu receptor produz efeito através de um sistema de mensageiro secundário. No exemplo mostrado, a ligação de um agonista ao receptor β-adrenérgico estimula a adenil ciclase **(figura superior, seta esquerda)**. A administração repetida ou prolongada da droga pode causar inativação do receptor. Aqui, a ativação da quinase do receptor β-adrenérgico (βARK) causa fosforilação do receptor, ligação de β-arrestina e inativação do receptor **(figura superior, setas à direita)**. A tolerância também pode ser causada por endocitose e/ou degradação dos receptores da superfície celular **(figura inferior)**.

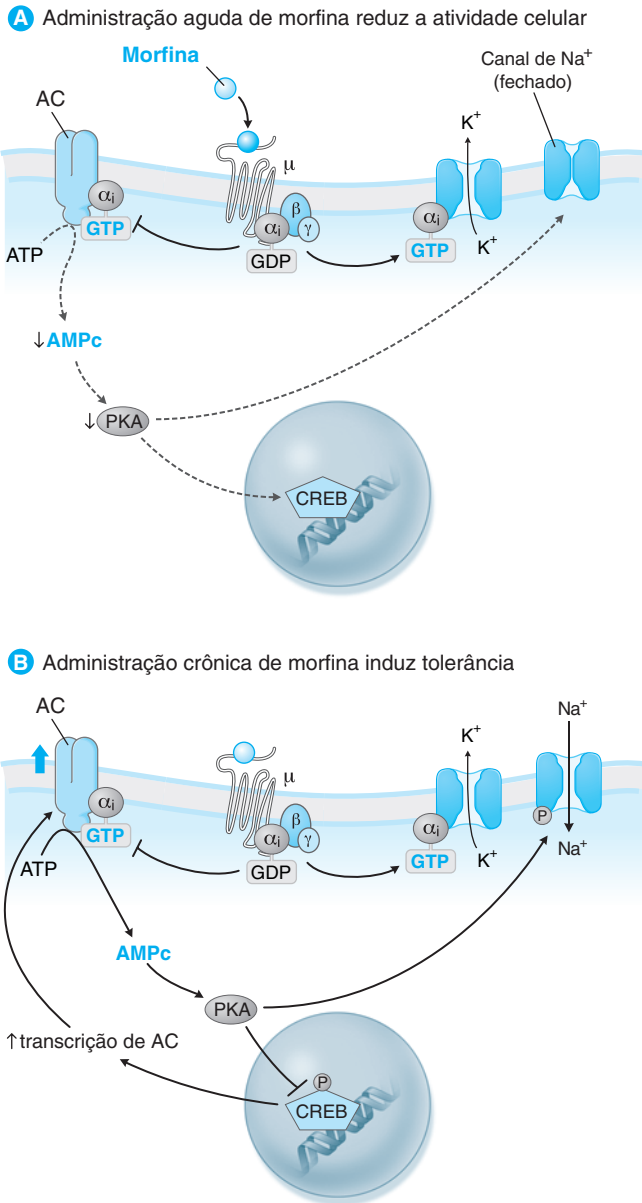



Fig. 17.4 Indução de tolerância à morfina. A. O receptor μ-opióide é acoplado a uma proteína G que ativa os canais de potássio e inibe a adenil ciclase (AC), resultando em hiperpolarização da membrana e diminuição da produção de AMPc. Como o AMPc ativa a proteína quinase A (PKA), que, por sua vez, controla o limiar do canal de sódio voltagem-dependente, os níveis diminuídos de AMPc causam a redução indireta da condutância dos canais de sódio. O AMPc diminuído também reduz a ativação do fator de transcrição proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMPc (CREB), que controla o nível de expressão da AC. **B.** A administração crônica de morfina supra-regula a CREB, o que estimula a transcrição de adenil ciclase, que, por sua vez, restaura a produção de AMPc a níveis normais. O aumento do AMPc estimula a PKA, que fosforila (e, portanto, ativa) a CREB e o canal de sódio voltagem-dependente. Sendo assim, a supra-regulação da via do AMPc neutraliza os efeitos agudos da droga, resultando em tolerância.

rações compensatórias que não têm relação com sua ação. O mecanismo mais comum de tolerância aprendida é a tolerância comportamental, na qual a pessoa aprende a modificar seu comportamento para ocultar os efeitos da droga. Por exemplo, uma pessoa que já esteve alcoolizada várias vezes pode aprender a ocultar os sintomas da intoxicação, como a fala arrastada e a falta de coordenação, e assim parecer menos embriagada. A **tolerância condicionada** (um tipo de tolerância aprendida) ocorre quando indícios ambientais associados à exposição a uma droga induzem alterações compensatórias preventivas, chamadas de **resposta de oposição condicionada**. Esse mecanismo de condicionamento é um fenômeno inconsciente. Por exemplo, a visão dos acessórios associados ao uso de uma droga como a cocaína (que causa taquicardia) pode provocar uma bradicardia preventiva.

MECANISMOS DE DEPENDÊNCIA FÍSICA

A dependência física é um fenômeno que geralmente está associado à tolerância e que costuma resultar de mecanismos semelhantes aos que provocam tolerância farmacodinâmica. Dependência física é a necessidade da droga para manter o funcionamento "normal". Na ausência da droga, revelam-se as adaptações que produziram a tolerância. *A característica da dependência física é a manifestação de sintomas de abstinência na ausência da droga.*

Como na tolerância, a dependência pode resultar de alterações nas vias de sinalização celular. Por exemplo, uma droga que cause tolerância farmacodinâmica por meio de supra-regulação da via do AMPc também provoca dependência porque a interrupção súbita do uso permite que a adenil ciclase supra-regulada afete uma resposta "supranormal". Inversamente, uma droga que reduza o número de receptores ou diminua a sensibilidade do receptor provoca dependência porque a interrupção causa a subestimulação dos receptores infra-regulados. Esses efeitos freqüentemente são visíveis porque o receptor tem um agonista endógeno, de modo que a ativação do receptor é parte dos processos fisiológicos normais. Quando um sistema de mensageiro secundário é supra-regulado ou um receptor da superfície celular é infra-regulado, uma quantidade "normal" do agonista endógeno pode provocar uma resposta supranormal ou subnormal, respectivamente. Por exemplo, a ingestão aguda de álcool facilita a atividade inibitória do GABA em seus receptores, causando sedação. Ao longo do tempo, os receptores de GABA são infra-regulados, reduzindo o nível de inibição para neutralizar os efeitos sedativos do álcool. Caso haja interrupção súbita do uso de álcool, a diminuição da inibição GABAérgica provoca um estado de hiperatividade do sistema nervoso central, que caracteriza a abstinência de álcool. Assim, a tolerância e a dependência física são provocadas por mecanismos semelhantes; no entanto, como é possível haver dependência sem tolerância e vice-versa, fica claro que nossa compreensão desses fenômenos é incompleta.

MECANISMOS DE DEPENDÊNCIA PSICOLÓGICA

Embora os mecanismos de dependência física sejam relativamente bem caracterizados, as causas de dependência psicológica ainda são controversas, apesar dos muitos trabalhos nessa área.

Na década de 1950, Olds e Milner implantaram eletrodos em várias regiões encefálicas de ratos para descobrir que áreas neuroanatômicas mediavam o comportamento de recompensa. Os ratos aprenderam uma tarefa (como pressionar uma alavanca) que provocava um pulso breve de estimulação encefálica não-destrutiva no local do eletrodo. Os **feixes prosencefálicos mediais** e a **área tegmental ventral** (ATV) no mesencéfalo foram considerados locais de recompensa encefálica bastante eficazes. Um subgrupo de neurônios dopaminérgicos projeta-se diretamente da área tegmental ventral para o ***nucleus accumbens*** (NAc) através do feixe prosencefálico medial. Acredita-se que esses neurônios sejam fundamentais para a via de

recompensa encefálica, porque a secção dessa via, ou o bloqueio dos receptores de dopamina no *nucleus accumbens* por um antagonista do receptor da dopamina (como haloperidol; ver Cap. 12), reduz os efeitos de recompensa decorrentes do estímulo da área tegmental ventral. Além disso, a liberação de dopamina no *nucleus accumbens* pode ser detectada usando a técnica de microdiálise. Essas medidas mostram que as sinapses dopaminérgicas do *nucleus accumbens* estão ativas durante a estimulação da via de recompensa do encéfalo e que a dopamina no *nucleus accumbens* é necessária para a recompensa. As drogas que podem causar dependência psicológica induzem a maior dependência quando administradas diretamente à área tegmental ventral, ao *nucleus accumbens* ou às áreas corticais ou subcorticais que inervam essas duas regiões.

Embora a via dopaminérgica esteja associada à recompensa, a dopamina também pode tornar os estímulos mais notados e alertar o animal ou a pessoa para sua importância. Como já foi discutido, a via da dopamina é ativada durante o uso da droga. Sabe-se que a dopamina é liberada no *nucleus accumbens* de ratos quando os animais estão comendo após um período de jejum ou quando estão comendo um alimento muito saboroso. (Assim, a afirmativa de que o chocolate "vicia" tem uma explicação mecanística, embora a maioria dos "chocólatras" não atenda aos critérios do DSM-IV mostrados no Boxe 17.1.) A via de recompensa também é ativada em ratos durante o acasalamento e em determinadas situações sociais. Com a repetição das experiências, porém, essa via da dopamina também é ativada durante a antecipação da recompensa. O *nucleus accumbens* recebe impulsos de várias regiões do encéfalo e também da área tegmental ventral dopaminérgica. Foram encontradas vias provenientes de várias áreas do córtex, hipocampo, tálamo e amígdala, e dos núcleos serotonérgicos; essas vias podem mediar o aprendizado e a associação relacionados à recompensa.

Embora a descoberta de que as drogas de abuso ativam a via de recompensa encefálica seja uma explicação fácil para a dependência psicológica (i. é, que a administração de uma droga está associada à recompensa), a literatura recente sugeriu que a dependência psicológica é mais complicada. É provável que muitos mecanismos moleculares que medeiam a dependência física, como a supra-regulação das vias de sinalização do mensageiro secundário e alterações na sensibilidade do receptor, também sejam importantes na dependência psicológica. Nessa formulação, a distinção entre dependência física e psicológica ocorre não porque há diferentes mecanismos moleculares, mas porque as alterações induzidas pela droga afetam neurônios que têm diferentes funções. Por exemplo, uma droga pode causar euforia aguda porque ativa a via de recompensa encefálica dopaminérgica, mas a euforia pode ser seguida por um período de disforia. Se a via de recompensa encefálica sofrer adaptações após a administração repetida da droga, essas adaptações serão reveladas durante a abstinência, resultando em um estado de dependência psicológica.

MECANISMOS DE ADICÇÃO

Originalmente acreditava-se que a adicção dependia basicamente dos efeitos físicos ou psicológicos da abstinência. Como a abstinência é um evento aversivo, acreditava-se que a necessidade de manter os níveis sangüíneos da droga fosse o motivo que levasse ao seu uso contínuo. Embora esse mecanismo possa ocorrer a curto prazo, não explica a observação de que os efeitos da adicção ocorrem muito tempo depois de cessarem os sintomas físicos da abstinência. Anos após deixar de usar uma substância, o adicto pode apresentar grande "**fissura**" pela droga (i. é, uma preocupação intensa com a obtenção da droga), sugerindo que pode haver uma forma de dependência psicológica de longa duração. Assim, os adictos são propensos à **recaída**, mesmo após anos de afastamento. A probabilidade de recaída é particularmente alta em situações nas quais os indivíduos encontram ao mesmo tempo estresse e o contexto em que a droga foi usada antes. Em parte, essa maior probabilidade de recaída pode resultar de uma interação entre o circuito de recompensa e o circuito de memória encefálico, que, em circunstâncias normais, atribui valor emocional a determinadas memórias.

É improvável que a dependência física seja o mecanismo primário de adicção a drogas como cocaína e anfetaminas, que causam poucos sintomas de dependência física, mas mesmo assim são grandes causadoras de adicção. A maioria das entrevistas com adictos em recuperação sugere que eles costumam organizar suas prioridades para obter mais droga não por medo dos sintomas físicos associados à abstinência, mas porque estavam sempre buscando sentirem-se mais normais. Essas observações sugerem que o uso crônico de drogas causa uma alteração prolongada no sistema de recompensa encefálico e/ou nos sistemas de memória relacionados ao sistema de recompensa.

O conceito de **alostase** ofereceu uma explicação útil para a persistência da adicção. A alostase é uma adaptação encefálica prolongada à presença crônica de uma droga, que cria uma homeostase alterada dependente da presença contínua da droga. Na abstinência, quando a droga é removida, o adicto não se sente "normal", sai em busca da droga e volta a usá-la para restabelecer a homeostase droga–dependente. Estudos em seres humanos e animais constataram indícios dessas neuroadaptações prolongadas nos níveis alterados dos neurotransmissores (p. ex., depleção de dopamina após o uso crônico de álcool ou estimulante), no aumento da reatividade ao estresse, na alteração dos mecanismos de transdução de sinal, nas alterações da expressão gênica e na alteração das configurações e da função sináptica. Clinicamente, os pacientes em abstinência relatam disforia, distúrbios do sono e aumento das respostas de estresse que podem persistir por semanas a meses após a desintoxicação.

A idéia atual sobre adicção reconhece a heterogeneidade do processo adictivo. Em alguns indivíduos, pode haver predomínio dos fatores de recompensa, e a "onda" ou euforia motiva o uso. Em outros, há predomínio dos fatores de alívio, como o consumo de álcool para reduzir o estresse, para reduzir a disforia da abstinência prolongada e sentir-se normal ou para tratar a abstinência. Ainda outros podem automedicar-se para reduzir os sintomas psiquiátricos de um distúrbio concomitante.

Variáveis que Afetam o Desenvolvimento da Adicção

O desenvolvimento da adicção depende de diversas variáveis, que incluem a natureza da droga, características genéticas e outros traços do usuário, além de fatores ambientais.

Como observado acima, a capacidade de uma droga causar dependência psicológica está fortemente associada à sua capacidade de causar adicção. As propriedades farmacocinéticas da droga também afetam a tendência a causar adicção. Em geral, as drogas de ação curta são mais adictivas do que as drogas de ação prolongada, porque a depuração de uma droga de ação prolongada resulta em lenta diminuição da concentração da droga ao longo do tempo, evitando a abstinência aguda. Além disso, quanto mais rápido for o aumento da concentração da droga nos neurônios-alvo, maior é a possibilidade de adicção. A injeção

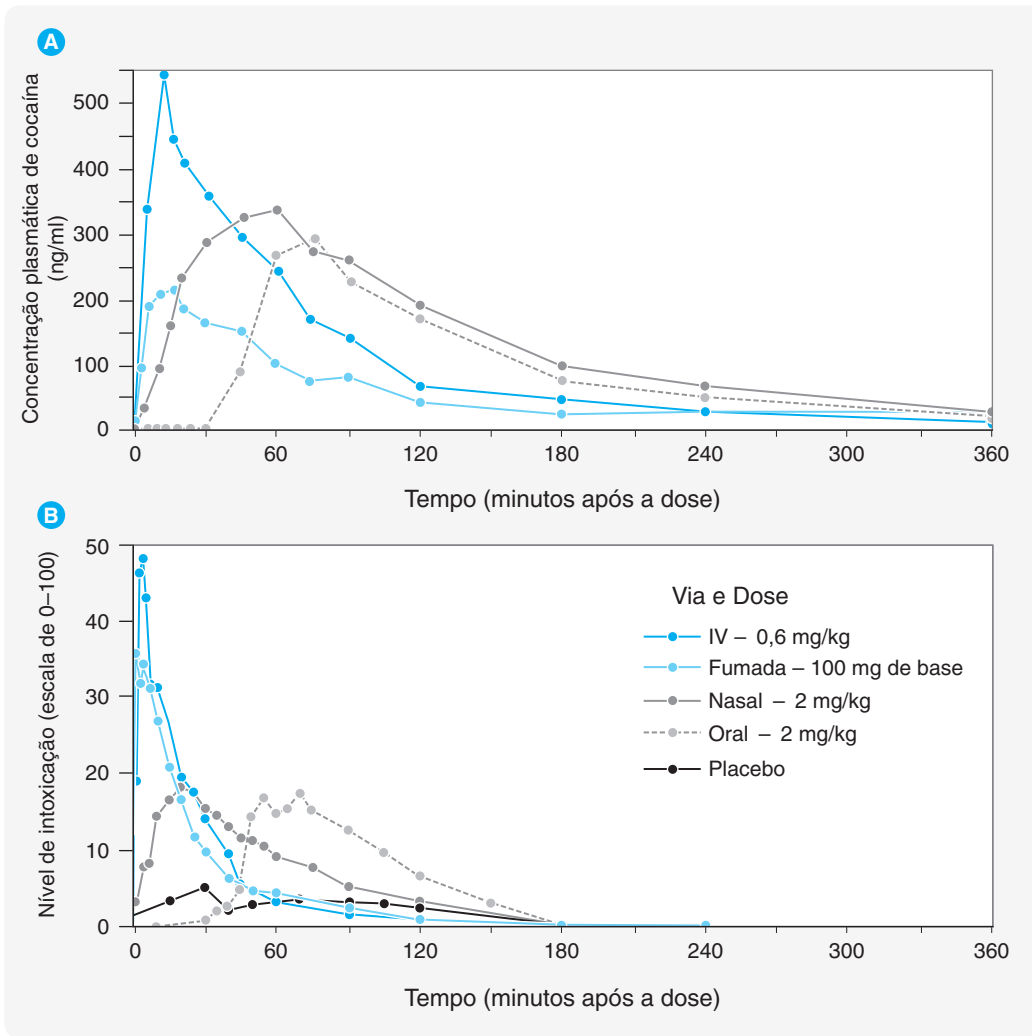



Fig. 17.5 Concentrações plasmáticas de cocaína e níveis de intoxicação em função da via de administração da droga. A farmacocinética **(A)** e a farmacodinâmica **(B)** da cocaína dependem muito da via de administração. A cocaína intravenosa (IV) e na forma de base livre para ser fumada estão associadas ao alcance muito rápido de concentrações plasmáticas máximas **(A)** e a altos níveis de intoxicação **(B)**. Por outro lado, as vias de administração oral e nasal estão associadas a elevação mais lenta da concentração plasmática da droga **(A)** e a menores níveis de intoxicação **(B)**. Em vista do aumento muito rápido da concentração plasmática da droga e dos níveis de intoxicação muito altos, o risco de adicção é maior com o uso intravenoso e fumado do que nasal ou oral.

direta ou a absorção rápida da droga por uma grande superfície (p. ex., os pulmões no tabagismo) tem maior tendência a causar adicção do que a absorção mais lenta através da mucosa intestinal ou nasal. A importância desse efeito é demonstrada pelo potencial de abuso de várias formas de cocaína (Fig. 17.5). Os habitantes dos Andes costumam mastigar ou preparar chá com folhas de coca: o potencial de adicção dessa forma de uso é relativamente baixo, em razão da lenta velocidade de aumento e do baixo pico de concentração da droga alcançado com absorção pela mucosa bucal ou intestinal. A rápida absorção através da mucosa nasal do cloridrato de cocaína extraído é muito mais propensa a causar adicção. As formas mais adictivas de cocaína são as injeções intravenosas e a inalação da base livre fumada (*crack*), que causam aumento muito rápido da concentração plasmática e um alto pico de concentração da droga.

Pessoas diferentes reagem às drogas de formas diversas. Alguns indivíduos usam uma droga apenas uma vez; outros usam uma droga várias vezes em quantidades moderadas sem desenvolver adicção; em outros, o primeiro uso de uma droga provoca uma euforia tão intensa que a probabilidade de adicção é alta. Todos os fatores discutidos anteriormente (i. é, a química da molécula e seu local de ação; o pico e a velocidade de aumento da concentração da droga; o contexto de uso da droga; experiências anteriores e a facilidade de repetição da experiência) interagem com a genética, a personalidade e o ambiente do indivíduo, afetando a probabilidade de adicção.

As influências genéticas foram mais bem estudadas no abuso de álcool. O abuso e a dependência de álcool são fenótipos complexos determinados por múltiplos genes, exposições ambientais durante toda a vida, interações gene–ambiente, interações gene–comportamento e interações gene–gene. As estimativas de hereditariedade sugerem que os fatores genéticos representam 50 a 60% da variação associada ao abuso de álcool.

Os exemplos mais conhecidos de genes candidatos que alteram o risco de dependência de álcool são os genes do metabolismo do álcool, incluindo aqueles que codificam as álcool desidrogenases ADH1B*2, ADH2 e ADH3, que metabolizam o álcool mais rapidamente, e aqueles que codificam determinadas aldeído desidrogenases (sobretudo a ALDH2*2). Os polimorfismos nesses genes alteram a atividade enzimática e provocam aumento dos níveis de acetaldeído, causando sintomas de aversão que impedem a ingestão de álcool e a dependência.

A sensibilidade ao álcool também é um traço de base fisiológica influenciado por herança genética. A baixa sensibilidade ao álcool (alta tolerância inata) está associada a aumento do risco de alcoolismo. Schuckit e colegas constataram evidências de associação genética do fenótipo de "baixo nível de resposta" com a mesma região no cromossomo 1 que foi associada ao fenótipo de "dependência de álcool". No entanto, a resposta subjetiva ao álcool é um traço complexo afetado por vários neurotransmissores. Por exemplo, indivíduos com o alelo GABRA2 associado à dependência de álcool têm menor resposta subjetiva ao álcool, e indivíduos que têm a variante ASP40 do receptor μ-opióide ou aqueles que têm um determinado polimorfismo de nucleotídeo único do receptor de canabinóide parecem apresentar potencialização da resposta eufórica ao álcool.

Subtipos de Usuários de Álcool e Drogas

Os alcoólatras diferem em relação aos padrões de ingestão e aos resultados. A primeira classificação de subtipos de alcoólatras relacionada às diferenças genéticas e neurobiológicas foi a distinção entre alcoolismo Tipo 1 e Tipo 2. O Tipo 1 é caracterizado pelo início "tardio" de problemas relacionados ao álcool após 25 anos de idade, comportamento anti-social menos acentuado, busca espontânea de álcool e perda de controle pouco freqüentes, além de culpa e medo relativo ao uso de álcool. Os alcoólatras Tipo 1 têm baixo índice na busca de novidades e alto índice na tendência de evitar danos e na dependência de recompensa. Por outro lado, o Tipo 2 é caracterizado pelo início precoce de problemas relacionados ao álcool (antes de 25 anos), comportamento anti-social ao beber, busca espontânea de álcool e perda de controle freqüentes, além da ocorrência rara de culpa e medo relativo ao uso de álcool.

A Tipologia de Lesch, usada na Europa, prevê quatro subtipos de alcoolismo: O Tipo 1 apresenta abstinência precoce e psicoses e convulsões freqüentes relacionadas ao álcool; o Tipo 2 apresenta conflitos pré-mórbidos e ansiedade; o Tipo 3 emerge de um meio permissivo ao álcool e apresenta alterações do humor; o Tipo 4 tem lesões cerebrais pré-mórbidas e problemas sociais.

Um terceiro sistema de classificação consiste em alcoólatras de Tipo A e Tipo B. O Tipo A é caracterizado por início tardio, menos fatores de risco na infância como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) ou transtorno de conduta, dependência menos intensa, menos problemas com álcool, menos tratamentos de alcoolismo e menor psicopatologia. O Tipo B é caracterizado por início precoce, transtorno de conduta na infância, dependência mais grave, mais tratamentos e maior psicopatologia. Recentemente, foi demonstrado que o subtipo de alcoolismo prevê a resposta ao tratamento com medicamentos serotonérgicos. Por exemplo, os alcoólatras do Tipo B podem aumentar o consumo de álcool em resposta a um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS), ao passo que os alcoólatras do Tipo A podem apresentar melhora ou a situação pode ficar inalterada.

DROGAS DE ABUSO

Após a análise dos mecanismos pelos quais as drogas causam dependência e adicção, a discussão agora se volta para algumas classes de drogas que costumam estar associadas ao abuso. Diversas drogas que podem causar dependência e adicção são medicamentos prescritos com freqüência (p. ex., opióides, barbitúricos, benzodiazepínicos), e seus mecanismos de ação foram analisados detalhadamente em capítulos anteriores. Outras drogas de abuso comuns (p. ex., heroína) não costumam ser prescritas, mas têm o mesmo mecanismo de ação que suas correspondentes prescritas. Ainda há outras drogas de abuso (p. ex., fenciclidina) que atuam em alvos que não costumam ser usados para fins terapêuticos. Por fim, algumas drogas (p. ex., maconha) afetam receptores que ainda não são alvos de intervenção terapêutica. Todavia, os mecanismos de ação dessas drogas são muito semelhantes aos receptores e sistemas descritos em capítulos anteriores.

MEDICAMENTOS PRESCRITOS COM FREQÜÊNCIA

Muitos medicamentos prescritos com freqüência podem causar dependência e, por vezes, adicção. Essa categoria inclui três importantes classes de drogas: **opióides**, **benzodiazepínicos** e **barbitúricos**. Os mecanismos de ação e a farmacologia geral dos opióides são descritos no Cap. 16, e dos barbitúricos e benzodiazepínicos são descritos no Cap. 11.

Opióides

Como mostra o caso do Sr. B, o uso crônico de opióides pode causar uma probabilidade significativa de recaída que persiste muito tempo depois do desaparecimento dos sintomas físicos de dependência. Parece haver duas vias de interação dos opióides com o sistema de recompensa encefálico. Um local de ação situa-se na área tegmental ventral, onde interneurônios GABAérgicos causam a inibição tônica dos neurônios dopaminérgicos responsáveis pela ativação da via de recompensa encefálica no *nucleus accumbens*. Esses interneurônios GABAérgicos podem ser inibidos por encefalinas endógenas, que se ligam a receptores μ-opióides nas terminações GABAérgicas. Como os opióides exógenos, como a morfina, também se ligam aos receptores μ-opióides e os ativam (ver Cap. 16), um opióide exógeno administrado poderia ativar a via de recompensa encefálica mediante desinibição dos neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral (Fig. 17.6). A segunda via, que não foi tão bem estudada, está localizada no *nucleus accumbens*. Os opióides que agem nessa região podem inibir neurônios GABAérgicos que se projetam de volta para a área tegmental ventral, talvez como parte de uma alça de *feedback* inibitória. A importância relativa dessas duas vias ainda está sendo discutida.

Embora todos os opióides possam causar tolerância e dependência física, alguns têm maior tendência a causar adicção do que outros. Os opióides associados ao aumento mais rápido da concentração encefálica da droga, inclusive aqueles administrados por injeção intravenosa, mostram a maior probabilidade de abuso. Da mesma forma, houve grande publicidade recente acerca do abuso da droga oxicodona (vendida como o medicamento de liberação lenta OxyContin®), freqüentemente prescrita para alívio da dor moderada ou intensa, em decorrência do uso indevido e de casos de adicção. Um motivo para o elevado risco de adicção da oxicodona é que os comprimidos orais podem ser quebrados, dissolvidos e injetados. Essa forma de administração provoca aumento muito mais rápido das concentrações plasmáticas (e, portanto, encefálicas) da droga, um sentimento mais intenso de euforia e maior risco de adicção em comparação com a forma oral de liberação lenta, normalmente prescrita.

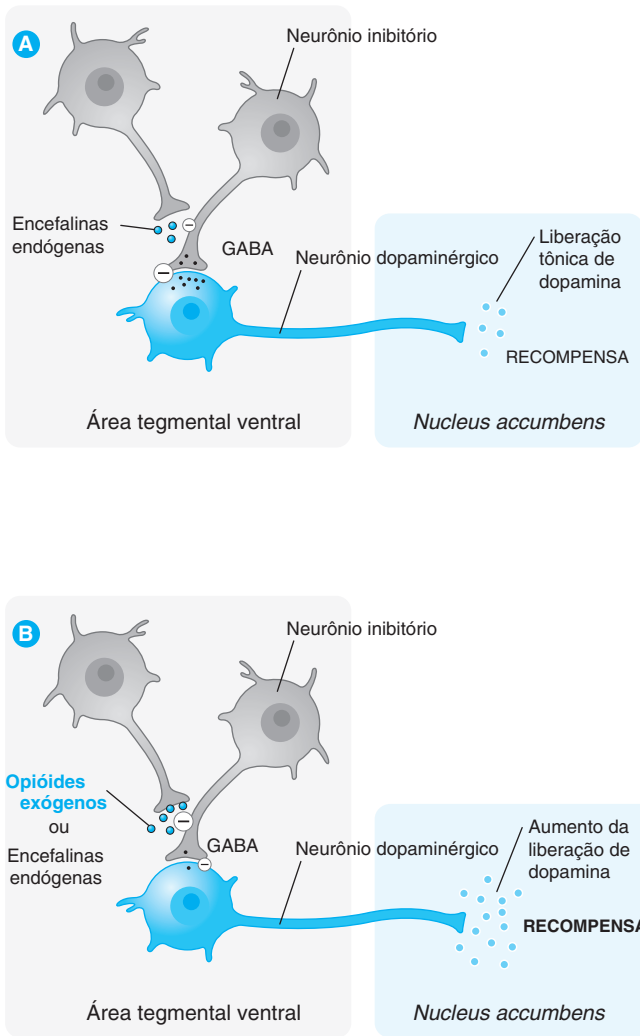



Fig. 17.6 Papel dos opióides na via de recompensa encefálica. A. Os neurônios GABAérgicos provocam a inibição tônica dos neurônios dopaminérgicos que têm origem na área tegmental ventral e são responsáveis pela recompensa. Esses neurônios GABAérgicos podem ser inibidos por encefalinas endógenas, que provocam a modulação local da liberação de neurotransmissor na terminação nervosa GABAérgica. **B.** A administração de opióides exógenos diminui a liberação de GABA e desinibe os neurônios de recompensa dopaminérgicos. O aumento da liberação de dopamina no *nucleus accumbens* indica uma forte recompensa.

Benzodiazepínicos e Barbitúricos

Os benzodiazepínicos e barbitúricos podem causar dependência física e adicção, embora esta última seja rara. Como os benzodiazepínicos e os barbitúricos aumentam a eficiência de vias GABAérgicas, o uso crônico dessas drogas pode induzir infra-regulação dessas vias por um mecanismo compensatório. Um possível mecanismo de infra-regulação é o desacoplamento do sítio do benzodiazepínico do sítio do GABA nos receptores de $GABA_A$ (ver Cap. 11). Assim, a ligação dos benzodiazepínicos ao $GABA_A$ seria preservada, mas a droga teria pequeno ou nenhum efeito potencializador da ligação de GABA ao receptor. Esperar-se-ia que a infra-regulação das vias GABAérgicas inibitórias causasse "subinibição" do encéfalo, aumentando a possibilidade de convulsões (ver Cap. 14), *delirium* e, por vezes, morte após a retirada súbita do benzodiazepínico ou barbitúrico. A subinibição das vias que envolvem a atividade simpática central pode causar sintomas físicos como ansiedade, distúrbio do sono e tonteira. Da mesma forma, a subinibição das vias que controlam a ansiedade, o medo, a confusão e o pânico pode causar dependência psicológica e adicção. Sem dúvida, as possíveis conseqüências da abstinência de benzodiazepínicos e barbitúricos não devem ser ignoradas.

É importante notar que a maioria dos medicamentos prescritos raramente causa adicção e que a possibilidade de adicção não deve impedir médicos ou outros profissionais de saúde de prescrever uma substância com fins médicos legítimos. Infelizmente, muitas vezes os opióides são pouco prescritos para o tratamento da dor porque a tolerância (evidenciada por solicitação de doses cada vez maiores) é confundida com adicção. Essa situação costuma ser chamada de **pseudo-adicção**. Como a tolerância é um efeito esperado da droga, os médicos devem estar preparados para aumentar a dose, se necessário, para controlar a dor do paciente. Em vista do alto potencial de sintomas de abstinência por ocasião da interrupção do tratamento, os médicos também devem ter o cuidado de reduzir aos poucos a dose desse tipo de medicamento prescrito por um longo período e de explicar ao paciente o motivo dessa redução.

Isso não significa que opióides, benzodiazepínicos e barbitúricos não possam ser usados indevidamente. Por exemplo, um paciente que tenha sobra de um medicamento prescrito pode usá-lo de modo impróprio para outras finalidades. Da mesma forma, um paciente pode "compartilhar" o medicamento com outra pessoa sem supervisão médica. Por vários motivos, sobretudo a incapacidade de obter mais droga, esse tipo de uso indevido raramente leva à adicção. Por outro lado, alguns pacientes podem buscar a droga e recorrer à falsificação de prescrições ou procurar vários médicos para obter diversas prescrições, principalmente após o tratamento insatisfatório do distúrbio (p. ex., não redução gradual da dose, que resultou em dependência). Em alguns casos, pode haver um "mercado negro" da droga (observe o exemplo da oxicodona citado acima). Vale a pena repetir, porém, que embora haja grande publicidade dos casos de adicção, a medicação insuficiente em caso de dor é muito mais comum do que a adicção a analgésicos.

Outra preocupação séria é o uso indevido de opióides prescritos (ou, com menor freqüência, benzodiazepínicos ou barbitúricos) por profissionais de saúde. Há pelo menos dois motivos para o maior risco de adicção em profissionais de saúde que usam medicamentos indevidamente. Em primeiro lugar, eles têm acesso mais fácil ao medicamento. Depois, eles podem acreditar erroneamente que, como conhecem os efeitos da droga, podem controlar seu uso com mais facilidade.

DROGAS RELACIONADAS A TRATAMENTOS

A segunda categoria das drogas de abuso comuns consiste em agentes que se ligam aos mesmos receptores que as substâncias terapêuticas comumente prescritas, mas que não são usados como agentes terapêuticos. Por exemplo, a **heroína** liga-se ao mesmo receptor da **morfina**. O **álcool**, que se liga ao receptor de $GABA_A$, e a **nicotina**, que se liga ao receptor nicotínico da acetilcolina, imitam outros agonistas GABAérgicos e colinérgicos, respectivamente. A **cocaína** e a **anfetamina** têm ações semelhantes às de outras drogas que inibem os transportadores de recaptação da monoamina. No caso dessas drogas, é possível compreender seus efeitos quando se conhecem os efeitos dos correspondentes prescritos.

Heroína

Como a morfina, a heroína exerce seus efeitos ligando-se ao receptor μ-opióide. A diferença entre as ações das duas é causa-

da basicamente por diferenças farmacocinéticas. As duas drogas são análogas estruturais próximas (a heroína é desacetilada em 6-monoacetilmorfina, e a morfina, ao ser acetilada, forma a mesma substância), mas a heroína é mais hidrofóbica do que a morfina. Em função dessa propriedade, a heroína atravessa mais rapidamente a barreira hematoencefálica. O aumento mais rápido das concentrações encefálicas de heroína provoca uma "onda" mais forte, o que explica por que a heroína costuma ser mais usada como droga de abuso do que a morfina. O mecanismo pelo qual a heroína causa dependência e adicção é idêntico ao da morfina e de outros opióides.

Álcool

O álcool (especificamente, etanol) afeta vários receptores diferentes, inclusive receptores de $GABA_A$, receptores de glutamato NMDA e receptores de canabinóides. Embora sejam desconhecidos os locais de ação específicos, acredita-se que os canais de $GABA_A$ medeiem os efeitos ansiolíticos e sedativos do álcool, bem como os efeitos do álcool sobre a coordenação motora, a tolerância, a dependência e a auto-administração. O álcool aumenta a condutância ao cloro mediada por GABA e promove a hiperpolarização do neurônio. Seus mecanismos de dependência e adicção tendem a ser semelhantes àqueles de outras drogas que afetam o sistema de neurotransmissão do GABA.

As evidências também indicam um papel dos receptores NMDA no desenvolvimento de tolerância e dependência de álcool, e os receptores NMDA podem participar da síndrome de abstinência do álcool. Especificamente, o álcool inibe subtipos de receptores NMDA que parecem ser capazes de potencialização a longo prazo. Assim, embora os receptores de GABA tenham papel fundamental na mediação dos efeitos do álcool, a capacidade de o álcool interagir com diversos tipos diferentes de receptor sugere que ainda não se conhecem por completo seus mecanismos de ação.

Nicotina

A nicotina ativa diretamente os receptores nicotínicos da acetilcolina centrais, periféricos e na junção neuromuscular. Em nível central, a nicotina provoca forte dependência, e a "fissura" por cigarros está diretamente associada à diminuição dos níveis plasmáticos de nicotina. Os neurônios colinérgicos originados na **área tegmental laterodorsal** (perto da borda do mesencéfalo e da ponte) ativam receptores nicotínicos e muscarínicos da acetilcolina em neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral; a estimulação desses receptores nicotínicos pela nicotina ativa a via de recompensa encefálica dopaminérgica (Fig. 17.7). Esse efeito forte e direto sobre a via de recompensa explica o elevado potencial de adicção da nicotina e, portanto, de cigarros e outras formas de tabaco.

Cocaína e Anfetamina

A **cocaína** e a **anfetamina**, mediante bloqueio ou inversão da direção dos transportadores de neurotransmissores que medeiam a recaptação das monoaminas dopamina, norepinefrina e serotonina para as terminações pré-sinápticas, potencializam a neurotransmissão dopaminérgica, adrenérgica e serotonérgica. A cocaína é mais potente no bloqueio do transportador dopamina (DAT), embora concentrações maiores bloqueiem os transportadores da serotonina e da norepinefrina (5HTT e NET, respectivamente). É preciso lembrar que os antidepressivos tricíclicos (ATC) e os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) agem de modo semelhante, bloqueando

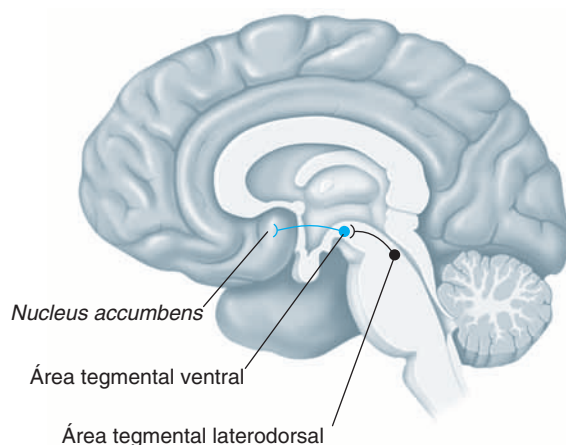



Fig. 17.7 Papel da neurotransmissão colinérgica na via de recompensa encefálica. Os neurônios nicotínicos (*preto*) originados na área tegmental laterodorsal (ATD) ativam neurônios dopaminérgicos (*azul*) na área tegmental ventral (ATV). Esses neurônios, que formam a via de recompensa encefálica, liberam dopamina no *nucleus accumbens* (NAc).

a recaptação de norepinefrina e serotonina (ATC) ou apenas de serotonina (ISRS) pelos neurônios pré-sinápticos. A anfetamina inverte a direção dos três transportadores de monoaminas, embora seja mais eficaz no transportador de norepinefrina. A anfetamina também libera depósitos vesiculares de transmissor para o citoplasma; a combinação dessas ações causa o transporte do neurotransmissor catecolamina para dentro, em vez de para fora, da fenda sináptica. Por meio dessas ações, a cocaína e a anfetamina aumentam a concentração de neurotransmissores monoaminas na fenda sináptica, potencializando a neurotransmissão (Fig. 17.8).

Embora a cocaína e a anfetamina atuem em neurônios monoaminérgicos em todo o corpo, provavelmente o potencial de abuso é determinado pela ação dessas drogas em neurônios de dois centros encefálicos principais (Fig. 17.9). O primeiro grupo de neurônios, no ***locus ceruleus*** na ponte, envia projeções adrenérgicas ascendentes por todo o hipotálamo, tálamo, córtex cerebral e cerebelo, e projeções descendentes para o bulbo e a medula. Essas projeções mantêm o estado de alerta e a resposta a estímulos inesperados (ver Cap. 9). Sendo assim, drogas como a cocaína e a anfetamina, que potencializam as ações da norepinefrina inibindo a recaptação do neurotransmissor, provocam aumento da excitação e vigilância. Por isso, a cocaína e a anfetamina são consideradas psicoestimulantes.

O segundo principal local de ação da cocaína e da anfetamina é nos neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo, cujos axônios terminam no *nucleus accumbens*, estriado e córtex. Essas terminações dopaminérgicas no *nucleus accumbens* são um componente fundamental da via de recompensa encefálica.

Em face da ampla distribuição de neurônios monoaminérgicos no SNC, não causa surpresa o fato de que a cocaína e a anfetamina provocam diversos efeitos além da psicoestimulação. Essas drogas podem causar paranóia e delírios, efeitos que podem estar associados à potencialização da neurotransmissão nas projeções dopaminérgicas para o córtex, o tálamo e a amígdala que podem estar relacionadas à esquizofrenia. A cocaína e a anfetamina também podem causar movimentos involuntários mediante ação nos gânglios da base, da mesma forma que as drogas dopaminérgicas antiparkinsonianas podem causar discinesias associadas aos períodos de boa função motora ("períodos *on*").

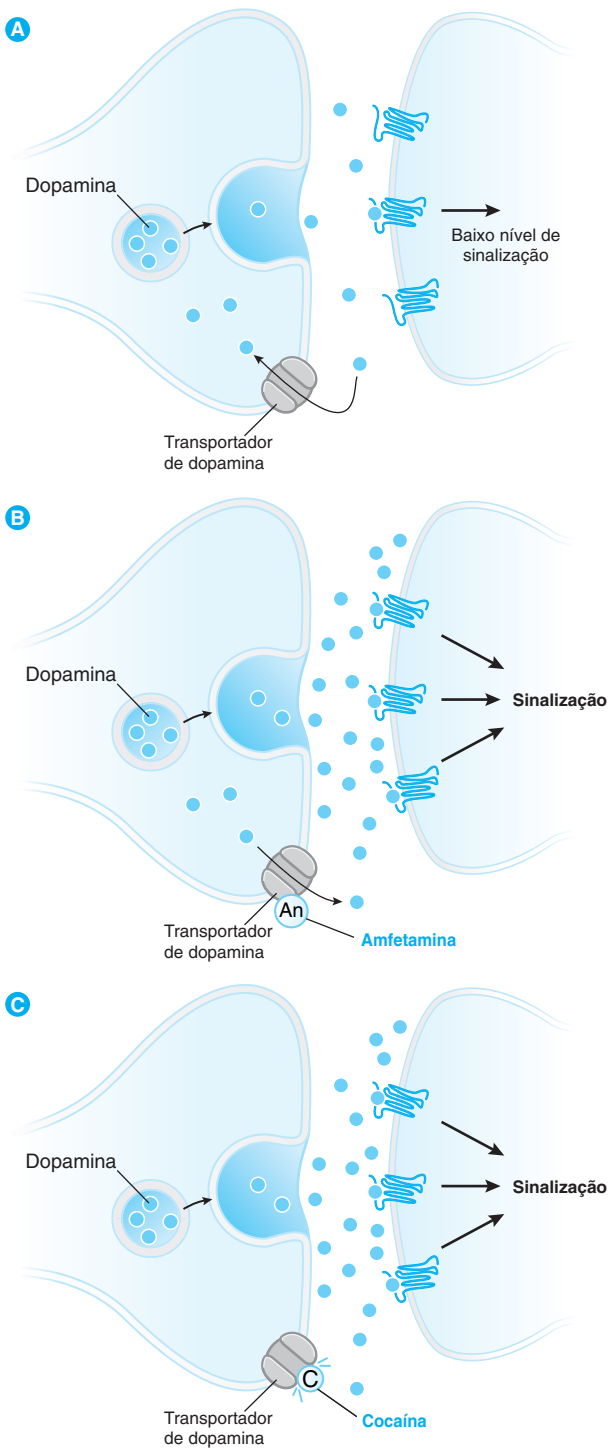



Fig. 17.8 Mecanismo de ação da anfetamina e cocaína. **A.** Na neurotransmissão dopaminérgica normal, a dopamina liberada pelas vesículas sinápticas é retirada da sinapse por transportadores de recaptação de dopamina na membrana pré-sináptica. **B.** A anfetamina (*An*) libera dopamina das vesículas sinápticas para o citossol (*não mostrado*) e inverte a direção do transporte de dopamina pelo transportador de dopamina. Juntas, essas ações aumentam a concentração de dopamina na fenda sináptica e potencializam a neurotransmissão. **C.** A cocaína (*C*) potencializa a neurotransmissão dopaminérgica bloqueando o transportador de recaptação da dopamina e assim aumentando a concentração sináptica de dopamina. A anfetamina e a cocaína têm efeitos semelhantes nas terminações nervosas noradrenérgicas e serotonérgicas.

Fig. 17.9 Local de ação da anfetamina e da cocaína. A anfetamina e a cocaína atuam em neurônios noradrenérgicos que têm origem no *locus ceruleus* e projetam-se em todo o córtex cerebral, hipotálamo, cerebelo e medula espinal (*azul*). Os neurônios noradrenérgicos que terminam no córtex cerebral mantêm o estado de alerta. A anfetamina e a cocaína também atuam em neurônios dopaminérgicos que têm origem na área tegmental ventral e projetam-se no córtex cerebral, hipotálamo e *nucleus accumbens* (*linhas pretas sólidas*). Os neurônios dopaminérgicos que terminam no *nucleus accumbens* são um componente importante da via de recompensa encefálica (ver Figs. 17.6 e 17.7). Outros neurônios dopaminérgicos originados na substância negra e que se projetam para o estriado (*linhas pretas tracejadas*) ajudam a iniciar o movimento pretendido.

Como há extensa distribuição de neurônios adrenérgicos no sistema nervoso periférico, a cocaína e a anfetamina têm ações difusas nos tecidos periféricos. Esses potencializadores da neurotransmissão pela norepinefrina aumentam a freqüência cardíaca e a pressão arterial mediante aumento da ação da norepinefrina em receptores adrenérgicos. A cocaína em especial pode causar vasoespasmo, levando a acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio ou dissecção aórtica.

Durante muito tempo se acreditou que os psicoestimulantes não causassem dependência física. No entanto, o uso de cocaína pode ser associado a sintomas de abstinência como bradicardia, sonolência e fadiga. A abstinência de cocaína ou anfetamina também causa sintomas psicológicos, como disforia e anedonia (incapacidade de sentir prazer), que são o oposto da euforia que ocorre logo após a administração da droga. Muitos desses sintomas não são rigorosamente atribuíveis à abstinência porque não podem ser aliviados pela administração de mais cocaína ou anfetamina. Na verdade, os sintomas de abstinência podem ocorrer mesmo quando os níveis plasmáticos de psicoestimulante ainda são altos. Isso ocorre porque as drogas causam **taquifilaxia**, um processo agudo em que o tecido-alvo torna-se cada vez menos sensível às concentrações constantes de uma droga. No caso da cocaína e da anfetamina, a taquifilaxia pode ser causada por depleção do neurotransmissor. Como as drogas bloqueiam a recaptação pré-sináptica do neurotransmissor, com o tempo o transmissor difunde-se para fora da fenda sináptica e há depleção das reservas na terminação pré-sináptica. Isso pode explicar por que a administração de um agonista do receptor da dopamina como a **bromocriptina** (um alcalóide semi-sintético do ergot) pode aliviar os sintomas de abstinência.

DROGAS DE ABUSO QUE AFETAM RECEPTORES NÃO-TERAPÊUTICOS

Várias drogas de abuso comuns ligam-se a receptores ainda não explorados terapeuticamente. Uma delas, a **fenciclidina** (PCP),

bloqueia receptores de glutamato tipo NMDA. Os receptores NMDA medeiam a transmissão sináptica excitatória e estão associados à plasticidade sináptica e à memória. A PCP interfere com esses processos, provocando efeitos complexos como anestesia, *delirium*, alucinações e amnésia.

A droga **metilenodioximetanfetamina (MDMA),** conhecida popularmente como *ecstasy*, foi motivo de atenção recente em razão do aumento do uso e da impressão errônea de que é uma droga "segura". Embora esteja quimicamente relacionada à metanfetamina e tenha efeitos dopaminérgicos semelhantes, o principal efeito da MDMA é na neurotransmissão serotonérgica. A MDMA causa liberação de serotonina na fenda sináptica, inibição da síntese de serotonina e bloqueio da recaptação de serotonina. Juntas, essas ações complexas da MDMA aumentam a quantidade de serotonina na fenda sináptica ao mesmo tempo em que causam depleção das reservas pré-sinápticas do neurotransmissor. A droga causa um efeito estimulante central, como a cocaína e a anfetamina, mas, ao contrário dessas, também tem propriedades alucinógenas. Como a cocaína e a anfetamina, a MDMA afeta a via de recompensa do encéfalo através de estimulação dopaminérgica. Por fim, a MDMA pode ser neurotóxica para uma subpopulação de neurônios serotonérgicos quando é administrada várias vezes ou em grande quantidade.

Os **canabinóides** são substâncias encontradas na *cannabis* (maconha). Esses produtos naturais ligam-se aos receptores de canabinóides, que são receptores acoplados à proteína G cujo ligante endógeno é a **anandamida**, um derivado do ácido araquidônico. Os dois receptores de canabinóide conhecidos, CB1 e CB2, têm ampla distribuição nos gânglios da base (incluindo a parte reticular da substância negra e o globo pálido), no hipocampo e no tronco encefálico, e conseqüentemente os efeitos da maconha são difusos. Os canabinóides endógenos parecem participar da mediação de vários comportamentos apetitivos (de reforço e consumo), incluindo alimentos, cigarros e álcool. O uso de canabinóides causa uma "onda" imediata e generalizada caracterizada por euforia, riso, instabilidade e despersonalização. Após 1-2 horas, funções cognitivas como memória, tempo de reação, coordenação e alerta são comprometidas, e o usuário tem dificuldade de concentração. Esse efeito corresponde a uma fase de "declínio", que provoca relaxamento e até mesmo sono. Em ratos, a administração de canabinóides naturais e sintéticos causa liberação de dopamina no *nucleus accumbens* da via de recompensa encefálica, embora ainda não seja conhecida a via específica relacionada.

O uso de maconha induz tolerância; o mecanismo desse efeito ainda é desconhecido. A interrupção do uso é seguida por síndrome de abstinência que inclui inquietação, irritabilidade, agitação, insônia e náusea. Há indícios de que as encefalinas estejam associadas a essa síndrome de abstinência.

A **cafeína** e as metilxantinas relacionadas, teofilina e teobromina, são drogas onipresentes, encontradas no café, chá, refrigerantes tipo cola e de outros tipos, chocolate e em muitos medicamentos prescritos e de venda livre. As metilxantinas bloqueiam os receptores de adenosina de expressão pré-sináptica em muitos neurônios, inclusive neurônios adrenérgicos. Como a ativação dos receptores de adenosina inibe a liberação de norepinefrina, o antagonismo competitivo dos receptores pela cafeína desinibe a liberação de norepinefrina e, assim, atua como estimulante. A cafeína também pode bloquear receptores de adenosina em neurônios corticais, e assim desinibir esses neurônios. Além disso, a adenosina no SNC é um promotor natural do sono e sonolência; a cafeína, mediante bloqueio dos receptores de adenosina, promove o estado de alerta e provoca insônia. A cafeína pode causar sintomas de abstinência como letargia, irritabilidade e uma cefaléia característica, mas a adicção, embora documentada, é rara. Sintomas de abstinência da cafeína clinicamente importantes são comuns mesmo em usuários de quantidades pequenas a moderadas.

Os **inalantes** são compostos orgânicos voláteis inalados (às vezes se diz *cheirados*) por seus efeitos psicotrópicos. O usuário típico de inalantes é um rapaz adolescente. Os inalantes incluem solventes orgânicos, como gasolina, tolueno, éter etílico, fluorocarbonos e nitratos voláteis, incluindo óxido nitroso e nitrato de butila. Os inalantes são encontrados facilmente em muitas residências e locais de trabalho. Em baixas doses, os inalantes causam alterações do humor e ataxia; em altas doses, podem provocar estados dissociativos e alucinose. Os riscos do uso de solventes orgânicos incluem sufocação e lesão dos órgãos, sobretudo hepatotoxicidade e neurotoxicidade nos sistemas nervosos central e periférico. Pode haver arritmias cardíacas e morte súbita. Os nitratos inalados podem causar hipotensão e metemoglobinemia. Os inalantes hidrocarbonetos não parecem agir em um receptor específico, mas sim perturbando as funções celulares mediante ligação inespecífica a sítios hidrofóbicos nos receptores, proteínas de transdução de sinal e outras macromoléculas. Os nitratos, porém, atuam como receptores do óxido nítrico, uma pequena molécula neuromoduladora (ver Cap. 21).

COMPLICAÇÕES CLÍNICAS DO ABUSO E DEPENDÊNCIA DE DROGAS

Em face da multiplicidade de drogas, os meios de obtenção e as diversas vias de administração, as complicações podem ser secundárias à toxicidade tecidual, alterações metabólicas induzidas, adulterantes misturados às drogas ou infecção por administração com agulha.

Muitos pacientes que abusam de drogas usam mais de uma substância. Sabe-se pouco sobre os complexos efeitos farmacodinâmicos e farmacocinéticos do abuso de múltiplas substâncias. Por exemplo, as pesquisas revelaram uma interação potencialmente perigosa entre a cocaína e o álcool. Quando associadas, as duas drogas são convertidas em **cocaetileno**. O cocaetileno tem uma maior duração de ação no encéfalo e é mais tóxico do que cada substância isoladamente. Cabe ressaltar que a mistura de cocaína e álcool é a associação mais comum de drogas associada à morte.

Outras drogas podem causar disfunção significativa dos órgãos. Na ingestão repetida de altas doses de etanol (álcool), como observada no alcoolismo, a diminuição da função ventricular esquerda com cardiomegalia pode ser fatal. O etanol causa efeitos tóxicos diretos nas células do músculo cardíaco, afetando a contratilidade dos miócitos e inibindo o reparo de lesões dessas células. Há algumas sugestões de que o mecanismo de lesão dos miócitos pode ser a superprodução de moléculas contendo oxigênio, secundária ao metabolismo do álcool, com lesão da membrana plasmática do miócito.

Em geral, o consumo moderado de álcool causa um aumento da pressão arterial sistólica. A abstinência de álcool também tem um papel na hipertensão, porque provoca aumento da atividade simpática. O estresse parece provocar maior elevação da pressão arterial em indivíduos que consomem álcool.

O álcool parece ter um efeito protetor na doença coronariana, ao menos em idosos e nos indivíduos sob risco de doença coronariana. A denominada curva de mortalidade em forma de J mostra que essas populações têm a mortalidade diminuída com

o consumo baixo a moderado (geralmente 0,5 a 2 drinques/dia) e aumentada se o consumo for elevado. O mecanismo dessa proteção inclui efeitos benéficos do etanol sobre o metabolismo das lipoproteínas e a trombose: o etanol aumenta os níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) de modo dose-dependente, inibe a agregação plaquetária e reduz os níveis plasmáticos de fibrinogênio.

TRATAMENTOS DA ADICÇÃO

Apesar da alta prevalência de problemas com álcool e droga na prática médica (10 a 15% no atendimento ambulatorial, 30 a 50% no atendimento de emergência e 30 a 60% em hospitais gerais), muitas vezes o diagnóstico é negligenciado. Como ocorre em outras doenças estigmatizadas, os serviços especializados freqüentemente são inacessíveis. Um relato recente do Institute of Medicine indica uma renovação da resposta médica a esses problemas de saúde.

O tratamento da adicção pode ser dividido em duas categorias amplas, farmacológico e psicossocial. O tratamento farmacológico clássico da adicção concentra-se na desintoxicação aguda para aliviar os sintomas de abstinência que acompanham a interrupção do uso da droga. No entanto, cada vez mais se reconhece que a desintoxicação não afeta a evolução da adicção a longo prazo. Com base nesse conhecimento, estão sendo desenvolvidos novos agentes farmacológicos, não apenas para desintoxicação, mas também para tratar o distúrbio crônico da adicção. Esses agentes são resumidos no Resumo Farmacológico, ao fim deste capítulo.

Os fármacos usados no tratamento da adicção ajudam a reduzir o uso prejudicial de álcool e drogas. Esses agentes ajudam o paciente a obter abstinência prolongada. Assim, a adicção a drogas é considerada um problema médico crônico, e o tratamento deve incluir controle de longo e de curto prazo. As condutas de tratamento psicossocial – por exemplo, técnicas de aconselhamento como a terapia cognitivo-comportamental – foram efetivas quando empregadas isoladamente ou associadas à farmacoterapia. Amiúde, o uso das duas condutas aumenta os resultados positivos do tratamento. Além disso, o programa de 12 passos costuma melhorar os resultados, seja usado sozinho ou quando as mensagens dos 12 passos são incorporadas aos programas de tratamento (ver adiante).

Embora o aconselhamento geralmente se concentre nas necessidades psicológicas individuais do paciente, o tratamento efetivo também deve abordar os fatores subjacentes que impedem a recuperação a longo prazo, como desemprego, transtornos familiares e falta de acesso à atenção em saúde.

Os resultados do tratamento da dependência e adicção a drogas são comparáveis àqueles em outras doenças crônicas, como diabetes, hipertensão e asma. Embora determinados tratamentos sejam mais eficazes em alguns pacientes do que em outros, o melhor previsor de resultados positivos é a participação no tratamento.

DESINTOXICAÇÃO

A primeira etapa no tratamento da dependência é a **desintoxicação**. Os objetivos da desintoxicação são permitir que os níveis sangüíneos da droga caiam a quase zero e permitir que o corpo adapte-se à sua ausência. Embora tecnicamente a desintoxicação possa ser obtida em poucos dias, na maioria dos casos de dependência, sintomas de abstinência como ansiedade e insônia podem persistir, exigindo assistência prolongada com medicação. O aconselhamento psicossocial deve começar no início do programa de desintoxicação e prosseguir com mais intensidade depois da desintoxicação. Por exemplo, o Sr. B concluiu um protocolo de reabilitação de 28 dias no hospital após a desintoxicação aguda.

As manifestações da abstinência de drogas dependem do tipo de droga, podendo variar da disforia leve até convulsões que podem ser fatais. As estratégias empregadas com maior freqüência para alívio da abstinência são reduzir a dose aos poucos e/ou usar uma droga de ação prolongada da mesma classe. Por exemplo, um tratamento comum na abstinência de nicotina é a administração de nicotina por adesivo transdérmico de liberação prolongada ou goma de mascar. A dose é reduzida aos poucos para evitar muitos efeitos desagradáveis da abstinência. Outro exemplo é o uso de **metadona** no tratamento da adicção a um opióide, como a heroína. A metadona é um opióide de ação prolongada, administrado na forma de comprimido oral e que, portanto, tem absorção muito mais lenta que a heroína. A associação do início lento à longa meia-vida plasmática faz com que os níveis plasmáticos de metadona permaneçam bastante constantes, e a droga pode ser reduzida aos poucos, evitando os efeitos agudos da abstinência de opióides (Fig. 17.10). Os sintomas de abstinência de álcool e benzodiazepínicos podem ser graves, por vezes até mesmo fatais. Nesses casos, é indicada a administração de um benzodiazepínico de ação prolongada (como o **diazepam**) para evitar convulsões por abstinência. Medicamentos antiepilépticos também suprimem a hiperatividade do SNC causada pela abstinência de sedativos e são eficazes no tratamento primário da abstinência de álcool e benzodiazepínicos.

Outro método de desintoxicação é usar medicamentos de uma classe diferente para bloquear os sinais e sintomas de abstinência. Por exemplo, agonistas α_2-adrenérgicos como a **clonidina** e a **lofexidina** podem bloquear a hiperatividade simpática e, até certo ponto, a hiperatividade gastrintestinal na abstinência de opióides. Os receptores α_2 inibem a estimulação de neurônios noradrenérgicos no encéfalo e de neurônios colinérgicos no intestino associados à abstinência de opióides, e os α_2-agonistas bloqueiam parcialmente os sintomas de abstinência.

Uma variação um pouco radical da técnica de bloqueio dos sintomas usa anestesia geral para suprimir a abstinência de opióides. Essa técnica foi adaptada a um protocolo de **desintoxicação rápida** para o tratamento da adicção a opióides. Esse protocolo emprega a administração de anestesia geral por até 24 horas, durante as quais é administrado um antagonista do opióide como a **naltrexona**. O antagonista desloca efetivamente o opióide ligado de seu receptor, acelerando a eliminação do opióide do corpo. Normalmente esse tratamento induziria forte abstinência, mas esses sintomas são suprimidos pela anestesia. Essa conduta não é muito usada e não foi aprovada pelas sociedades profissionais de adicção. Não garante a recuperação a longo prazo, e os riscos da anestesia geral nessa população são significativos.

TÉCNICAS DE AUTO-AJUDA E AJUDA MÚTUA EM DOZE PASSOS

Como ilustra o caso do Sr. B, a desintoxicação do paciente não é suficiente para garantir a abstinência a longo prazo. O risco de recaída é alto, sendo necessário tratamento prolongado da adicção para preservar a sobriedade. Embora não sejam aceitáveis nem úteis para todos os pacientes, os programas em

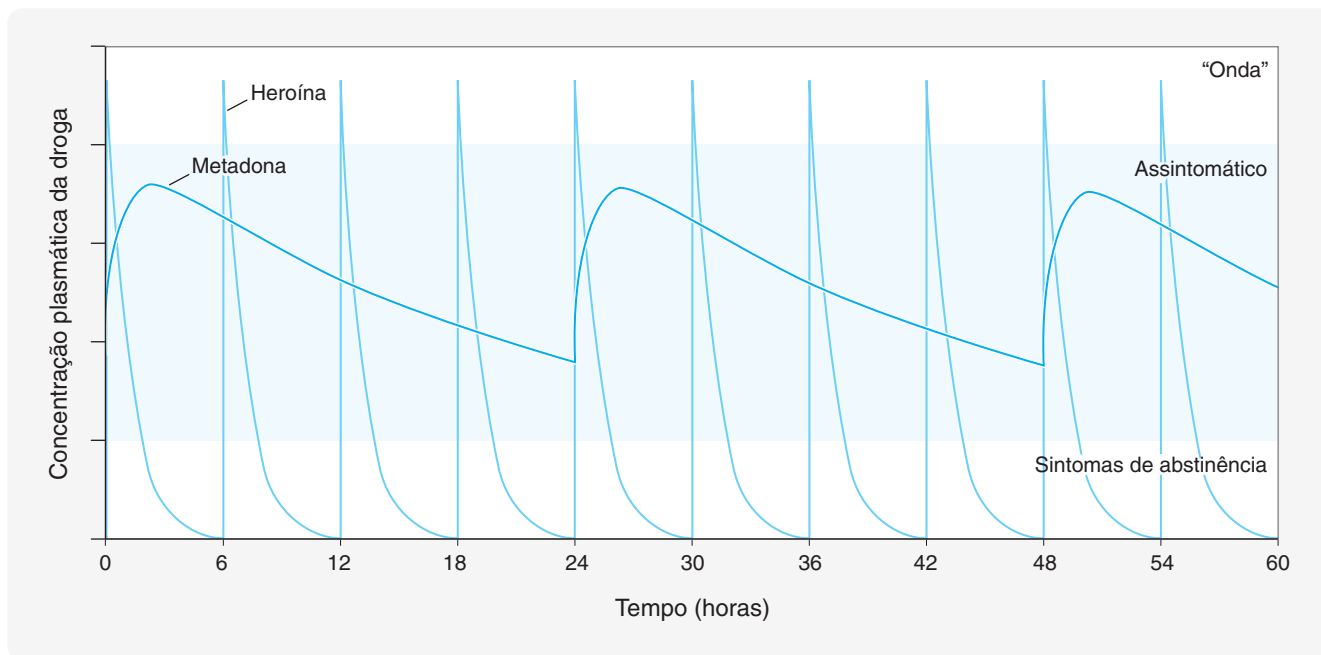



Fig. 17.10 Farmacocinética e farmacodinâmica de um opióide de ação rápida (heroína) em comparação com um opióide de ação lenta (metadona). A concentração plasmática de um opióide de ação rápida como a heroína aumenta rapidamente após administração intravenosa, provocando uma "onda", mas também cai com rapidez, causando sintomas de abstinência. Por outro lado, a concentração plasmática de uma droga de ação lenta, com meia-vida longa, como a metadona, permanece na faixa assintomática por um período maior que 24 horas, de modo que o paciente não sente a "onda" nem os sintomas de abstinência. Além disso, devido à sua longa meia-vida plasmática, só é preciso administrar a metadona uma vez ao dia.

12 passos tiveram papel proeminente na recuperação bem-sucedida de milhões de indivíduos. Essas condutas copiam o modelo dos **Alcoólicos Anônimos** (AA), que enfatiza 12 passos positivos específicos que propiciam a continuação da sobriedade (Boxe 17.2). O primeiro desses passos é o paciente admitir que a bebida é o problema e que a única forma de evitar uma recaída é manter a abstinência. O programa dos AA e relacionados, como os Narcóticos Anônimos (NA) e os Cocainômanos Anônimos (CA), oferece grupos de apoio comunitários e mentores. Essa ajuda alivia o sentimento de alienação e solidão freqüentes em dependentes de drogas e álcool. A participação é livre e fácil. Grupos de auto-ajuda para a família, como Al-Anon para cônjuges e Al-teen para adolescentes, oferecem apoio importante para a recuperação. Todos os profissionais de saúde estão convidados e são bem-vindos à reunião aberta do AA de sua comunidade.

Outra orientação terapêutica relativa ao abuso de álcool, usada com freqüência muito menor do que o programa do AA, enfatiza a moderação em vez da abstinência. A **moderação** concentra-se no estabelecimento de limites para ingestão de álcool e em medidas para garantir que o paciente respeite esses limites. Isso é feito ajudando o paciente a compreender o contexto de uso do álcool e a evitar situações, como beber sob estresse excessivo, que causam problemas. Embora haja grande controvérsia acerca de eficácia da conduta de moderação em indivíduos claramente dependentes de álcool, essa estratégia provou ser eficaz para controlar o uso de álcool em alguns "bebedores com problemas" — pacientes que costumam exagerar, mas ainda não são dependentes.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DEPENDÊNCIA

O reconhecimento de que a adicção é causada por alterações fundamentais nas vias de recompensa encefálicas indica que a farmacoterapia pode ter um papel importante no tratamento da adicção. Até hoje, foram empregadas várias estratégias farmacológicas.

A primeira dessas estratégias é a administração crônica de um agente que causa efeitos adversos desagradáveis quando a droga de abuso é usada. Por exemplo, o **dissulfiram** inibe a aldeído desidrogenase, uma enzima fundamental na via de metabolismo do álcool. Em um indivíduo que ingere etanol durante o uso de dissulfiram, a álcool desidrogenase oxida o etanol em acetaldeído, mas o dissulfiram impede o metabolismo do acetaldeído pela aldeído desidrogenase. Assim, esse metabólito tóxico acumula-se no sangue. O acetaldeído causa diversos sintomas desagradáveis, inclusive rubor facial, cefaléia, náusea, vômito, fraqueza, hipotensão ortostática e dificuldade respiratória. Esses sintomas podem durar de 30 minutos a algumas horas e são seguidos por exaustão e fadiga. O objetivo dos efeitos desagradáveis do consumo de álcool na presença de dissulfiram é impedir o consumo adicional de álcool. Infelizmente, a eficácia do dissulfiram é limitada pelo insucesso da adesão.

Uma segunda estratégia usada para tratar a adicção é bloquear os efeitos da droga. A **naltrexona** é um antagonista opióide que bloqueia competitivamente a ligação dos opióides aos seus receptores. Assim, um paciente que injeta um opióide, como a heroína, durante o uso de naltrexona não sentirá a "onda" que normalmente acompanha o uso da droga. Estudos mostraram que a naltrexona também atua como inibidor de opióide na via de recompensa encefálica. Assim, os efeitos de uma droga como o etanol, que libera opióides endógenos, resultando em desinibição (ou estimulação) da dopamina mesolímbica, compartilham uma via de recompensa comum final que inclui o receptor de opióide e a dopamina e, portanto, também são inibidos pela naltrexona. Por isso, a naltrexona foi usada para tratar a adicção ao álcool. Embora não sejam todos randomizados, os ensaios clínicos controlados por placebo mostraram eficácia da naltrexona em comparação com placebo; metanálises de vários estudos mostram um efeito geral positivo, sobretudo na diminuição da recaída no consumo pesado. A naltrexona geralmente não é administrada quando há traços de opióides exógenos no

BOXE 17.2 O Programa de 12 Passos

O sucesso relativo do programa dos Alcoólicos Anônimos (AA) parece atribuível ao fato de que um alcoólatra em recuperação (isto é, que não bebe mais) tem uma aptidão excepcional para "estender a mão" e ajudar um alcoólatra descontrolado.

Em sua forma mais simples, o programa AA age quando um alcoólatra recuperado conta sua própria história de alcoolismo, descreve a sobriedade que encontrou nos AA e convida o recém-chegado a se unir à irmandade informal.

A essência do programa de recuperação pessoal sugerido está contida em doze passos que descrevem a experiência dos primeiros membros da sociedade.

1. Admitimos que éramos impotentes perante o álcool – que tínhamos perdido o domínio sobre nossas vidas.
2. Viemos a acreditar que um poder superior a nós mesmos poderia devolver-nos à sanidade.
3. Decidimos entregar nossa vontade e nossa vida aos cuidados de Deus, *na forma em que O concebíamos*.
4. Fizemos minucioso e destemido inventário moral de nós mesmos.
5. Admitimos perante Deus, perante nós mesmos e perante outro ser humano, a natureza exata de nossas falhas.
6. Prontificamo-nos inteiramente a deixar que Deus removesse todos esses defeitos de caráter.
7. Humildemente rogamos a Ele que nos livrasse de nossas imperfeições.
8. Fizemos uma relação de todas as pessoas que tínhamos prejudicado e nos dispusemos a reparar os danos a elas causados.
9. Fizemos reparações diretas dos danos causados a tais pessoas, sempre que possível, salvo quando fazê-las significasse prejudicá-las ou a outrem.
10. Continuamos fazendo o inventário pessoal e, quando estávamos errados, nós o admitíamos prontamente.
11. Procuramos, através da prece e da meditação, melhorar nosso contato consciente com Deus, *na forma em que O concebíamos*, rogando apenas o conhecimento de Sua vontade em relação a nós e forças para realizar essa vontade.
12. Tendo experimentado um despertar espiritual, graças a esses passos, procuramos transmitir essa mensagem aos alcoólicos e praticar esses princípios em todas as nossas atividades.

Os recém-chegados não são instados a aceitar ou seguir completamente esses doze passos caso não desejem ou sejam incapazes de fazê-lo. Em vez disso, são instruídos a ter a mente aberta, a freqüentar as reuniões em que alcoólatras recuperados descrevem suas experiências pessoais para alcançar a sobriedade e a ler a literatura do AA que descreve e explica o programa.

Os membros do AA geralmente enfatizam aos recém-chegados que apenas o próprio indivíduo pode determinar se é, de fato, alcoólatra.

Ao mesmo tempo, são apresentadas todas as provas médicas disponíveis que indicam que o alcoolismo é uma doença progressiva, que não pode ser curado no sentido comum do termo, mas que pode ser interrompido através da abstinência total de qualquer forma de álcool. (Adaptado de "Os Doze Passos dos Alcoólicos Anônimos".)

sistema, porque o antagonismo entre a droga remanescente e a naltrexona pode levar ao surgimento ou à exacerbação dos sintomas de abstinência. Embora a naltrexona possa evitar efetivamente a "onda" associada ao abuso de opióides, não alivia a necessidade irresistível de consumo nem os efeitos da abstinência, e há uma probabilidade relativamente alta de não-adesão. Portanto, a naltrexona só foi eficaz em indivíduos dependentes de opióides ou álcool com grande motivação para abandonar o uso. Uma preparação injetável de naltrexona de uso prolongado foi aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para tratamento da dependência de álcool. Essa naltrexona de liberação prolongada é injetada por via intramuscular uma vez por mês, tendo sido demonstrada a redução do consumo pesado de álcool e o aumento da abstinência.

A técnica de bloqueio também pode ser eficaz no tratamento de outras adicções a drogas. O antagonista do receptor de canabinóide CB1, **rimonabanto**, foi desenvolvido para bloquear os efeitos dos canabinóides exógenos e impedir a intoxicação dos usuários de maconha. Como os canabinóides endógenos parecem estar associados à dependência de nicotina e de álcool, o rimonabanto também está sendo estudado como possível tratamento nessas adicções.

Uma terceira conduta farmacológica foi o uso de um agonista de ação lenta para manutenção da medicação. A **metadona**, como já foi exposto, é um agonista opióide de ação lenta. Como é usada por via oral, não provoca os aumentos acentuados dos níveis plasmáticos necessários para produzir uma "onda" como a que acompanha a injeção de heroína ou outros opióides. A metadona também tem uma longa meia-vida em comparação com a heroína ou a morfina. Assim, a administração de metadona uma vez ao dia produz níveis plasmáticos de opióides relativamente constantes e, portanto, alivia a "fissura" e impede a ocorrência de sinais e sintomas de abstinência (Fig. 17.10). Além disso, a metadona provoca tolerância cruzada com outros opióides, de modo que a heroína ou outro opióide produz menor efeito durante o uso de metadona.

Os métodos farmacológicos para o tratamento da adicção a opióides foram ainda mais aperfeiçoados usando-se um agonista parcial dos opióides como a **buprenorfina**. A buprenorfina, em função do seu efeito agonista, pode aliviar a "fissura" e os sintomas de abstinência. Por outro lado, como não é um agonista completo, a buprenorfina tem baixo risco de superdosagem e pode antagonizar os efeitos euforigênicos de um agonista completo (como a heroína) caso o paciente "escorregue". Além disso, os efeitos da abstinência de buprenorfina são leves em comparação com os agonistas de opióides completos. Assim, a buprenorfina tem ação farmacológica semelhante à de uma combinação de naltrexona e metadona. O acesso à buprenorfina foi limitado por legislação que exige que os profissionais que a prescrevem sejam treinados e certificados em seu uso e só permite aos médicos prescrever buprenorfina a trinta pacientes por vez. Para reduzir ainda mais o abuso, a buprenorfina costuma ser administrada na forma sublingual **(Suboxone®)**, que também contém naloxona, um antagonista dos opiáceos. Em caso de abuso e administração parenteral de Suboxone®, a naloxona age como antagonista dos efeitos agonistas da buprenorfina; quando administrada por via sublingual, a naloxona é inativada e a buprenorfina age plenamente.

Uma quarta proposta é usar medicamentos para evitar a disforia e a disfunção encefálica (alostase) prolongadas, que são comuns em adictos abstinentes há pouco tempo. Por exemplo, uma das conseqüências do consumo prolongado de álcool é a hiperatividade do sistema glutamato, que persiste mesmo após cessar o consumo de álcool. Um medicamento como o **acamprosato**, que modula a hiperatividade do glutamato para restabelecer um estado mais próximo do normal, mostrou ser eficaz na prevenção da recaída no alcoolismo e foi aprovado para o tratamento da dependência de álcool.

O medicamento antiepiléptico **topiramato**, que inibe a classe AMPA/cainato de receptores do glutamato, reduziu significativamente a ingestão de álcool em um estudo duplo-cego controlado por placebo. Está sendo estudado em ensaios clínicos maiores, mas ainda não foi aprovado para o tratamento do alcoolismo.

A depressão do humor e a ansiedade são freqüentes em pacientes abstinentes, e alguns clínicos tratam esses sintomas com ansiolíticos e antidepressivos. No entanto, uma metanálise recente do uso de antidepressivos em pacientes adictos constatou que esses medicamentos não são eficazes, exceto em caso de depressão maior concomitante. Na verdade, há alguns indícios de que o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) em alcoólatras do Tipo B (início precoce, anti-sociais) pode agravar a situação e levar ao aumento do consumo de álcool em comparação com o uso de placebo.

Ao contrário dos vários tratamentos farmacológicos existentes para a adicção ao álcool e opióides, existem poucos tratamentos atuais para o abuso de cocaína e anfetamina, e nenhum deles foi aprovado formalmente pelo FDA. Vários ensaios tentaram usar antidepressivos, como o antidepressivo tricíclico **desipramina** ou o inibidor seletivo da recaptação de serotonina **fluoxetina**. A desipramina bloqueia a recaptação da monoamina (sobretudo de norepinefrina), enquanto a fluoxetina inibe a recaptação de serotonina. Ambas reduziram o desejo de consumir a droga, mas, infelizmente, nenhuma evitou o uso de cocaína. Há evidências recentes de que o dissulfiram, usado no tratamento da dependência de álcool, pode ter alguma eficácia no tratamento da dependência de cocaína. Além de sua inibição da aldeído desidrogenase, o dissulfiram também bloqueia a dopamina beta-hidroxilase e pode aumentar os níveis encefálicos de dopamina, talvez neutralizando os efeitos de depleção da dopamina no uso crônico de cocaína. Como a sensibilização à cocaína envolve o glutamato, também está sendo estudada a eficácia de antiepilépticos como o topiramato no tratamento da dependência de cocaína.

Conclusão e Perspectivas Futuras

Este capítulo discutiu as principais causas de dependência e adicção a drogas. A dependência de drogas é causada por uma adaptação homeostática à presença da droga. A dependência pode levar à adicção, que é definida como um padrão mal-adaptativo de uso da droga associado à "fissura" induzida pelo contexto, sobretudo em situações de estresse, que causa comprometimento ou sofrimento clinicamente significativo. Embora cada droga tenha seu próprio mecanismo de ação molecular e celular, muitas drogas de abuso afetam a via de recompensa encefálica. Este capítulo também analisou os principais tratamentos da dependência e adicção, inclusive a prevenção e o tratamento farmacológico dos sintomas de abstinência, os tratamentos sociais a longo prazo da adicção e novos tratamentos farmacológicos que promovem a sobriedade a longo prazo.

Como as pesquisas sobre seus mecanismos continuam a defender a idéia de que a adicção é uma doença crônica, prolongada, semelhante à aterosclerose ou diabetes, novos tratamentos para a adicção ajudarão no controle da doença a longo prazo. As novas diretrizes da pesquisa sobre adicção são exemplificadas por duas tentativas muito diferentes de tratar o abuso de cocaína. Na primeira foram exploradas drogas que interagem com subtipos específicos de receptor da dopamina, investigando as hipóteses de que um agonista D1-específico ou um antagonista D4-específico poderia suprimir a "fissura", e um antagonista D2-específico poderia evitar os efeitos euforigênicos da cocaína. Essas hipóteses surgiram com base em experiências em camundongos, em que o uso de um agonista D1 suprimiu o comportamento de busca de cocaína.

Na segunda, foi investigada uma nova vacina. Os pesquisadores injetaram em ratos um análogo da cocaína conjugado a uma proteína, e os ratos produziram anticorpos contra a cocaína. Mais tarde, após a injeção de cocaína, os níveis encefálicos da droga foram menores nos ratos imunizados do que nos outros não-imunizados. Com base nesses promissores estudos em animais, os pesquisadores iniciaram ensaios clínicos em grande escala de uma vacina contra cocaína, segundo a teoria de que a cocaína será menos euforigênica em pessoas vacinadas expostas à droga. Estão sendo feitos ensaios de uma vacina análoga contra a nicotina. Caso seja bem-sucedida, essa conduta pode ser ampliada para outras drogas de abuso.

Leituras Sugeridas

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text Revision (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

Camí J, Farré M. Mechanisms of disease: drug addiction. *N Engl J Med* 2003;349:975–986. (*Informações atuais dos mecanismos neurais que resultam em adicção*.)

Hyman S. Addiction to cocaine and amphetamine. *Neuron* 1996; 17:901–904. (*Revisão de como os psicoestimulantes interagem com as vias de recompensa do cérebro e de como as adaptações neuronais acabam levando à adicção*.)

Hyman S. Why does the brain prefer opium to broccoli? *Harv Rev Psychiatry* 1994;2:43–46. (*Excelente artigo introdutório que explica os fundamentos da adicção e da dependência, abordando tanto as vias de recompensa do cérebro como as adaptações feitas pelas células em resposta ao abuso crônico de uma substância*.)

Institute of Medicine. *Improving the quality of health care for mental and substance-use conditions: quality chasm series*. Washington, DC: American Academy Press; 2006. (*Estudo crucial sobre como pode ser alcançada qualidade nos casos de abuso de substância e no tratamento da saúde mental. Boa revisão da pesquisa terapêutica, com importantes implicações para a instituição de protocolos*.)

Nestler E. Under siege, the brain on opiates. *Neuron* 1996;17:897–900. (*Explica como os opióides provocam adicção, focalizando a dependência psicológica em vez de a mais bem estudada dependência física. Também explica as alterações celulares na via do AMPc em resposta aos opióides*.)

Nestler E, Aghajanian G. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997;278:58–63. (*Descreve a adicção em termos moleculares e celulares, dando ênfase especial às alterações na via do AMPc e ao exoesqueleto*.)

O'Brien CP. A range of research-based pharmacotherapies for addiction. *Science* 1997;278:66–70. (*Revisão dos principais tratamentos a longo prazo da adicção, inclusive a administração de antagonistas, agonistas e agonistas parciais*.)

Sofuoglu M, Kosten TR. Emerging pharmacological strategies in the fight against cocaine addiction. Expert Opin Emerg Drugs 2006;11:91–98. (*Revisão da pesquisa existente sobre adicção em cocaína e potenciais estratégias terapeuticas novas, inclusive pesquisa de uma possível vacina*.)

www.aa.org. (*Apresenta excelentes informações sobre os Alcoólicos Anônimos*.)

www.niaaa.nih.gov. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. (*Correlação entre epidemiologia e informações clínicas, assim como resumos de pesquisas sobre prevenção, tratamento e política de saúde em relação ao etanol*.)

www.nida.nih.gov. National Institute on Drug Abuse. (*Fornece informações detalhadas sobre as substâncias psicoativas usadas de forma abusiva, assim como material de pesquisa para profissionais de saúde e para as comunidades*.)

www.samhsa.gov. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (Contém numerosos dados sobre a prevenção e o tratamento e diagnósticos concomitantes; também fornece listas de práticas terapêuticas baseadas em evidências.)

Resumo Farmacológico **Capítulo 17 Farmacologia da Dependência e Adicção a Drogas**

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDOR DO METABOLISMO DO ÁLCOOL ***Mecanismo — O etanol é oxidado pela álcool desidrogenase em acetaldeído, e o acetaldeído é metabolizado pela aldeído desidrogenase. O dissulfiram inibe a aldeído desidrogenase e, portanto, impede o metabolismo do acetaldeído. O acúmulo sérico de acetaldeído causa vários sintomas desagradáveis.***				
Dissulfiram	Alcoolismo	*Hepatite, neuropatia periférica, neurite óptica, transtorno psicótico* Gosto residual metálico ou semelhante a alho, dermatite	Uso concomitante de paraldeído, metronidazol, etanol ou produtos contendo etanol Oclusão coronariana, doença miocárdica grave Psicoses	O acúmulo de acetaldeído causa rubor facial, cefaléia, náusea, vômito, fraqueza, hipotensão ortostática e dificuldade respiratória; esses sintomas duram de 30 minutos a algumas horas A eficácia do dissulfiram é limitada por insucesso na adesão Co-administração com isoniazida pode resultar em efeitos adversos no SNC O dissulfiram aumenta os efeitos anticoagulantes da varfarina
ANTAGONISTAS OPIÓIDES ***Mecanismo — Bloqueiam competitivamente a ligação dos opióides ao receptor de μ-opióide***				
Naloxona	Superdosagem de opióide Reversão rápida da atividade dos opióides	*Arritmia cardíaca, labilidade da pressão arterial, hepatotoxicidade, edema pulmonar, abstinência de opióide*	Hipersensibilidade à naloxona	Interage com analgésicos opióides Meia-vida curta
Naltrexona	Dependência de opióide Dependência de álcool	*Hepatotoxicidade* Dor abdominal, constipação, náusea, cefaléia, ansiedade	Hepatite aguda ou insuficiência hepática Analgésicos opióides concomitantes	A naltrexona impede a "onda" associada ao abuso de opióides, mas não alivia "fissuras" ou efeitos de abstinência Alta probabilidade de não-adesão à naltrexona; eficaz apenas em indivíduos motivados Uma formulação injetável de naltrexona de liberação prolongada foi aprovada para reduzir o consumo pesado de álcool e aumentar o período de abstinência de álcool
AGONISTAS OPIÓIDES DE AÇÃO PROLONGADA ***Mecanismo — Um agonista de opióide sintético que se liga ao receptor μ-opióide e o ativa***				
Metadona	Desintoxicação de opióides Dor intensa	*Parada cardíaca, choque, parada respiratória, depressão* Constipação, náusea, astenia, tonteira, sonolência	Hipersensibilidade à metadona	Suprime sintomas de abstinência em indivíduos dependentes de opióides em razão da absorção lenta e da meia-vida longa Produz níveis plasmáticos de opióide que permanecem bastante constantes ao longo do tempo e assim alivia a "fissura" e evita sintomas de abstinência Provoca tolerância cruzada com outros opióides A co-administração com fenitoína pode reduzir a concentração sérica de metadona, resultando em sintomas de abstinência de metadona
AGONISTAS PARCIAIS DE OPIÓIDES ***Mecanismo — Agonista parcial do receptor de μ-opióide e antagonista do receptor de κ-opióide***				
Buprenorfina	Dependência de opióide Dor moderada a intensa	*Bradiarritmia, taquiarritmia, hipertensão, hipotensão, cianose, dispnéia, depressão respiratória* Sedação, sonolência, vertigem, tonteira, náusea	Hipersensibilidade à buprenorfina	Alivia a "fissura" por opióides e os sintomas de abstinência; tem baixo risco de superdosagem Os efeitos da abstinência de buprenorfina são leves em comparação com os agonistas de opióides plenos A buprenorfina costuma ser administrada na forma sublingual, Suboxone®, que também contém naloxona. Em caso de abuso e administração parenteral, a naloxona age como antagonista dos efeitos da buprenorfina; quando administrada por via sublingual, a naloxona é inativada e a buprenorfina age plenamente.

(*Continua*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 17 Farmacologia da Dependência e Adicção a Drogas** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos Graves e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
AGONISTAS GABA-ÉRGICOS ***Mecanismo — Análogo da homotaurina, um agonista GABAérgico. Estimula a neurotransmissão GABAérgica inibitória no encéfalo e antagoniza os efeitos do glutamato; ativo nos receptores GABA-B pós-sinápticos mas não nos receptores GABA-A* in vitro.**				
Acamprosato	Manutenção da abstinência no alcoolismo	*Cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, trombose arterial e venosa, depressão, ansiedade, tentativa de suicídio, insuficiência renal aguda* Dispepsia, sonolência, confusão, amnésia, dor nas costas	Insuficiência renal grave	Modula a hiperatividade do glutamato para restabelecer um estado mais normal para o tratamento da dependência de álcool Diminui o consumo espontâneo de álcool em estudos com animais O acamprosato tem pequeno ou nenhum potencial de abuso e não induz dependência
ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS ***Mecanismo — Inibem a recaptação de 5HT e NE na fenda sináptica***				
Desipramina	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 13			
INIBIDOR SELETIVO DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA ***Mecanismo — Inibe seletivamente a recaptação de 5HT na fenda sináptica***				
Fluoxetina	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 13			

III

Princípios de Farmacologia Cardiovascular

18

Farmacologia do Ritmo Cardíaco

April W. Armstrong e David E. Clapham

Introdução
Caso
Fisiologia Elétrica do Coração
Células Marcapasso e Não-Marcapasso
Potenciais de Ação Cardíacos
Determinação da Freqüência de Disparo
Fisiopatologia da Disfunção Elétrica
Defeitos na Formação (Nó SA) do Impulso
Automaticidade Alterada
Atividade Deflagrada
Defeitos na Condução do Impulso
Reentrada
Bloqueio da Condução
Vias Acessórias
Classes e Agentes Farmacológicos
Mecanismos Gerais de Ação dos Agentes Antiarrítmicos
Classes de Agentes Antiarrítmicos
Agentes Antiarrítmicos de Classe I: Bloqueadores dos Canais de Na^+ Rápidos
Agentes Antiarrítmicos de Classe II: Antagonistas β-Adrenérgicos
Agentes Antiarrítmicos de Classe III: Inibidores da Repolarização
Agentes Antiarrítmicos de Classe IV: Bloqueadores dos Canais de Ca^{2+}
Outros Agentes Antiarrítmicos
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

O coração humano é um órgão tanto mecânico quanto elétrico. Para perfundir o corpo adequadamente com sangue, os componentes mecânicos e elétricos do coração precisam atuar juntos em harmonia precisa. O componente mecânico bombeia o sangue, enquanto o componente elétrico controla o ritmo da bomba. Quando o componente mecânico falha, apesar de um ritmo normal, pode ocorrer insuficiência cardíaca (ver Cap. 24). Quando o componente elétrico passa a funcionar de modo inapropriado (arritmia), os miócitos cardíacos não conseguem se contrair de modo sincrônico e ocorre comprometimento do bombeamento efetivo. A ocorrência de alterações no potencial de membranas das células cardíacas afeta diretamente o ritmo cardíaco, e os agentes antiarrítmicos atuam, em sua maioria, ao modular a atividade dos canais iônicos na membrana plasmática. Este capítulo discute a base iônica da formação do ritmo elétrico e condução no coração, a fisiopatologia da disfunção elétrica e os agentes farmacológicos utilizados para restaurar a normalidade do ritmo cardíaco.

■ Caso

Em uma manhã de inverno, o Dr. J, um professor de 56 anos de idade, está fazendo uma preleção sobre o tratamento das miocardiopatias para os alunos de segundo ano de medicina. Sente seu coração bater irregularmente e começa a ter náuseas. Consegue terminar a sua exposição, mas continua sentindo muita falta de ar durante todo o restante da manhã. A persistência dos sintomas o leva a procurar a emergência local.

O exame físico revela batimentos cardíacos irregulares de 120 a 140 batimentos/min. A pressão arterial do Dr. J é estável (132/76 mm Hg) e a saturação de oxigênio é de 100% no ar ambiente. O eletrocardiograma (ECG) confirma a presença de fibrilação atrial, sem qualquer evidência de isquemia. São administrados vários *bolus* intravenosos de diltiazem e a freqüência cardíaca do Dr. J diminui para uma faixa de 80–100 batimentos/min; todavia, o ritmo permanece irregular. Outros exames laboratoriais e a radiografia de tórax não revelam uma causa subjacente para a fibrilação atrial do Dr. J.

Durante a observação nas próximas 12 horas, o Dr. J continua apresentando fibrilação atrial. Embora a sua freqüência cardíaca esteja sob controle, continua tendo palpitações. Com monitoração ECG contínua, o cardiologista administra uma infusão intravenosa de ibutilida. Vinte minutos após a infusão de ibutilida, o ECG do Dr. J revela um retorno ao ritmo sinusal normal. Com base na sua idade e saúde geralmente boa, o Dr. J recebe alta com prescrição de aspirina. É orientado a chamar o seu médico caso apareçam mais sintomas de fibrilação atrial.

O Dr. J sente-se bem a princípio, porém surgem palpitações recorrentes três semanas após o evento inicial. Após discutir o problema com o seu cardiologista, decide começar a tomar amiodarona, numa dose de manutenção de 200 mg/dia, além de continuar com a aspirina. O Dr. J tolera bem a amiodarona e não se queixa de nenhuma dificuldade na respiração. Permanece assintomático durante o restante de suas aulas de cardiologia.

QUESTÕES

- **1.** Por que o diltiazem diminuiu a freqüência cardíaca do Dr. J sem afetar o seu ritmo cardíaco subjacente, a fibrilação atrial?

- **2.** Por que a ibutilida só deve ser administrada sob cuidadosa monitoração?
- **3.** Por que a ibutilida e a amiodarona foram efetivas na conversão do ritmo cardíaco do Dr. J em ritmo sinusal normal?
- **4.** Que efeitos adversos da amiodarona poderiam ocorrer com a administração de doses diárias mais altas?

FISIOLOGIA ELÉTRICA DO CORAÇÃO

A atividade elétrica no coração, que determina a contração cardíaca rítmica, é uma manifestação do primoroso controle do coração sobre a despolarização celular e a condução de impulsos. Uma vez iniciado, o potencial de ação cardíaco é um evento espontâneo, que prossegue de acordo com as respostas características dos canais iônicos a mudanças na voltagem da membrana. Ao concluir um ciclo, a despolarização espontânea das células marcapasso assegura a repetição contínua do processo, sem interrupção.

CÉLULAS MARCAPASSO E NÃO-MARCAPASSO

O coração contém dois tipos de miócitos cardíacos — os que são capazes de iniciar espontaneamente potenciais de ação e aqueles que não têm essa capacidade. As células que possuem a capacidade de iniciar potenciais de ação espontâneos são denominadas **células marcapasso**. Todas as células marcapasso exibem **automaticidade**, isto é, a capacidade de despolarizar de maneira rítmica acima de um limiar de voltagem. A automaticidade resulta na geração de potenciais de ação espontâneos. As células marcapasso são encontradas no nó sinoatrial (nó SA), no nó atrioventricular (nó AV) e no sistema de condução ventricular (feixe de His, ramos do feixe e fibras de Purkinje). Em seu conjunto, as células marcapasso constituem o sistema de condução especializado que governa a atividade elétrica do coração. O segundo tipo de células cardíacas, as **células não-marcapasso**, inclui os miócitos atriais e ventriculares. As células não-marcapasso sofrem contração em resposta à despolarização e são responsáveis pela maior parte da contração cardíaca. Em situações *patológicas*, essas células não-marcapasso podem adquirir automaticidade e, portanto, também passam a atuar como células marcapasso.

POTENCIAIS DE AÇÃO CARDÍACOS

Os íons não estão igualmente distribuídos através das membranas celulares. Os transportadores (bombas) impulsionam o K^+ para dentro das células, enquanto retiram o Na^+ e o Ca^{2+}, dando origem a gradientes elétricos e químicos através da membrana. Esses gradientes determinam, em última análise, o potencial de membrana de uma célula cardíaca. O **potencial de equilíbrio de Nernst** para cada íon (E_{Na} = +70 mV, E_K = –94 mV e E_{Ca} = +150 mV) depende das concentrações relativas de íons no interior e no exterior da célula. A diferença entre o potencial de Nernst de um íon e o potencial da membrana celular determina a força propulsora para a entrada ou saída de íons da célula. O leitor deve consultar o Cap. 6, para uma discussão detalhada do potencial de equilíbrio de Nernst.

Quando ocorre abertura de um canal iônico específico, o potencial de membrana aproxima-se do potencial de equilíbrio para este íon. Por exemplo, a abertura de um canal seletivo para K^+ impulsiona o potencial de membrana para E_K (–94 mV). O potencial de membrana final irá depender do número de canais de cada tipo, de sua condutância (i. é, capacidade de passagem de íons de cada canal) e da duração de abertura de cada canal. *A membrana em repouso do miócito cardíaco é relativamente permeável aos íons K^+ (visto que alguns tipos de canais seletivos para o K^+ estão abertos), mas não a íons Na^+ ou Ca^+*; por conseguinte, o **potencial de membrana em repouso** aproxima-se do potencial de equilíbrio para o K^+. (O verdadeiro potencial de membrana do miócito cardíaco é mais alto do que o potencial de equilíbrio para o K^+, devido à contribuição de outros canais iônicos no potencial de membrana em repouso.)

A mudança do potencial de membrana exige o movimento de um número relativamente pequeno de íons através da membrana. Por conseguinte, apesar da abertura e do fechamento dos canais iônicos, os gradientes de concentração iônicos através da membrana permanecem relativamente estáveis, e o potencial de Nernst para cada íon permanece constante.

Os potenciais de ação cardíacos são notavelmente mais longos do que os dos nervos ou dos músculos esqueléticos, com duração de quase meio segundo. Os potenciais de ação cardíacos prolongados proporcionam a despolarização sustentada e contração necessárias para esvaziar as câmaras cardíacas. As células do nó sinoatrial (SA) regulam o ritmo do coração em freqüências cardíacas em repouso normais situadas entre 60 e 100 batimentos/min, enquanto as células musculares ventriculares coordenam a contração que ejeta sangue do coração (Fig. 18.1).

As células do nó SA disparam espontaneamente em um ciclo definido por três fases, designadas como *fase 4*, *fase 0* e *fase 3* (Fig. 18.2 e Quadro 18.1). A **fase 4** consiste em despolarização espontânea lenta, produzida por uma corrente marcapasso de entrada (I_f). Essa despolarização espontânea é responsável pela automaticidade do nó SA. Os canais que transportam a corrente I_f são ativados durante a fase de repolarização do potencial de ação anterior. Os canais de I_f são canais catiônicos não-seletivos, embora a maior parte da corrente marcapasso seja transportada por íons Na^+, visto que, em potenciais de membrana negativos, a força propulsora para a entrada de Na^+ é maior que aquela para o efluxo de K^+. A **fase 0** consiste em uma despolarização mais rápida mediada por canais de Ca^{2+} regulados por voltagem e altamente seletivos, que, com a sua abertura, impulsionam o potencial de membrana para E_{Ca}. Na **fase 3**, os canais de Ca^{2+} fecham-se lentamente, e ocorre abertura dos canais seletivos de K^+, resultando em repolarização da membrana. Quando o potencial de membrana repolariza para cerca de −60 mV, a abertura dos canais de I_f é desencadeada, e o ciclo começa novamente.

Embora a corrente I_f (marcapasso de entrada) seja responsável pela despolarização espontânea lenta na fase 4 do potencial de ação do nó SA, a cinética dessa despolarização é modulada por canais de Na^+ regulados por voltagem, que também são expressos no nó. Existem gradientes de expressão dos canais de Na^+ e dos canais de Ca^{2+} no nó SA, de modo que as células na borda do nó expressam um número relativamente maior de canais de Na^+ regulados por voltagem, enquanto as células situadas no centro do nó expressam um número relativamente maior de canais de Ca^{2+} regulados por voltagem. A expressão dos canais de Na^+ regulados por voltagem no nó SA é responsável, em parte, pelo efeito de certos agentes antiarrítmicos sobre a automaticidade das células do nó SA (ver adiante).

Ao contrário das células nodais SA, os miócitos ventriculares não sofrem despolarização espontânea em condições fisiológicas. Em conseqüência, o potencial de membrana do miócito ventricular em repouso permanece próximo a E_K até que a célula

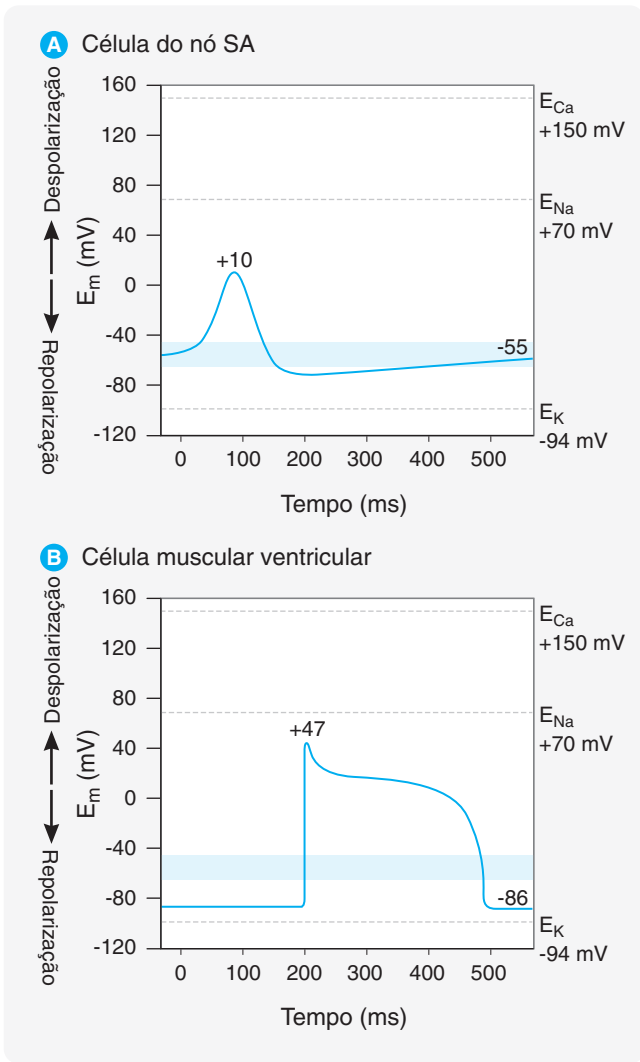



Fig. 18.1 Potenciais de ação do nó SA e das células musculares ventriculares. O potencial de membrana em repouso de uma célula do nó sinoatrial (SA) é de aproximadamente –55 mV, enquanto aquele de uma célula muscular ventricular é de –86 mV. As áreas sombreadas representam a despolarização aproximada necessária para deflagrar um potencial de ação em cada tipo de célula. Em seu conjunto, os potenciais de ação cardíacos duram aproximadamente meio segundo. As células do nó SA **(A)** despolarizam até um pico de +10 mV, enquanto as células musculares ventriculares **(B)** despolarizam até um pico de +47 mV. Observe que o potencial de ação ventricular apresenta uma fase de platô muito mais longa. Esse platô longo assegura um tempo adequado para a contração dos miócitos ventriculares antes do início do próximo potencial de ação. Os potenciais de equilíbrio de Nernst dos principais íons (E_{Ca}, E_{Na}, E_K) são mostrados nas *linhas horizontais tracejadas*. E_m, potencial de membrana.

Fases do Potencial de Ação do Nó SA	Principais Correntes
Fase 4	I_f = Corrente marcapasso, principalmente a corrente de Na^+ para dentro da célula. I_{K_1} = corrente de K^+ retificadora, para fora da célula
Fase 0	I_{Ca} = Corrente de Ca^{2+} para dentro da célula
Fase 3	I_K = Corrente retificadora de K^+ tardia, para fora da célula

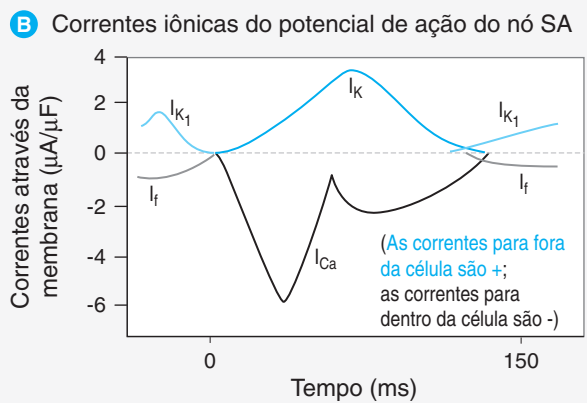
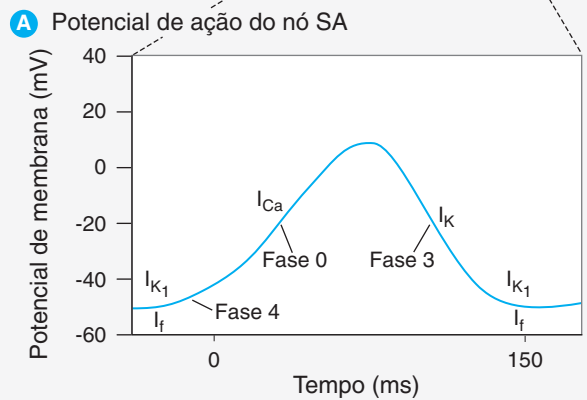
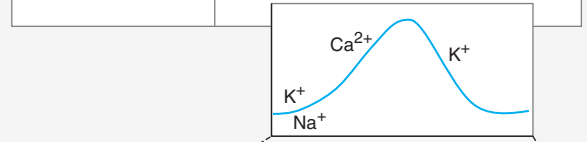



Fig. 18.2 Potencial de ação do nó SA e correntes iônicas. A. As células do nó SA são lentamente despolarizadas pela corrente marcapasso (I_f) (fase 4), que consiste em um fluxo de íons sódio (principalmente) e cálcio para dentro da célula. A despolarização até o potencial limiar abre os canais de cálcio regulados por voltagem e altamente seletivos, que impulsionam o potencial de membrana para E_{ca} (fase 0). Com o fechamento dos canais de cálcio e a abertura dos canais de potássio (fase 3), ocorre repolarização do potencial de membrana. **B.** O fluxo de cada espécie iônica correlaciona-se aproximadamente com cada fase do potencial de ação. As correntes positivas indicam um fluxo de íons para fora da célula (*azul*), enquanto as correntes negativas são para dentro da célula (*cinza*).

seja estimulada por uma onda de despolarização iniciada pelas células marcapasso adjacentes. As cinco fases do potencial de ação dos miócitos ventriculares resultam de uma cascata intricadamente entrelaçada de aberturas e fechamentos de canais; as fases são numeradas de 0 a 4 (Fig. 18.3, Quadro 18.1).

Na fase 0, a ascensão do potencial de ação de despolarização muito rápida é causada por um aumento transitório da corrente da Na^+ para dentro da célula através dos canais de Na^+ regulados por voltagem (observe que as correntes na fase 0 dos potenciais de ação do nó SA e miócitos ventriculares são transportados por diferentes íons—Ca^{2+} e Na^+, respectivamente). A abertura dos canais de Na^+ leva a um rápido influxo de Na^+ (I_{Na}), que responde pela despolarização e impulsiona o potencial de membrana para E_{Na} (+ 70 mV). Apesar de ser grande, o aumento da condutância de Na^+ durante a fase 0 dura apenas 1–2 milissegundos, devido à inativação dos canais de Na^+ em função do tempo e da voltagem. A inativação dos canais rápidos de Na^+ provoca uma

QUADRO 18.1 Principais Características das Fases do Potencial de Ação das Células do Nó SA e dos Miócitos Ventriculares

Células do Nó SA		
Segmento	**Características**	**Principal Corrente Subjacente**
Fase 4	Despolarização lenta	Corrente I_f para dentro da célula (transportada principalmente por íons Na^+)
Fase 0	Fase ascendente do potencial de ação	Corrente de Ca^{2+} para dentro da célula através dos canais de Ca^{2+} sensíveis à voltagem (I_{Ca})
Fase 3	Repolarização	Corrente de K^+ para fora da célula através dos canais de K^+ (I_k)

Miócitos Ventriculares		
Segmento	**Características**	**Principal Corrente Subjacente**
Fase 4	Potencial de membrana em repouso	Correntes para dentro e para fora da célula são iguais
Fase 0	Despolarização rápida	Corrente de Na^+ para dentro da célula através dos canais de Na^+ (I_{Na})
Fase 1	Fase precoce de repolarização	Diminuição da corrente de Na^+ para dentro da célula e efluxo de íons K^+ através dos canais de K^+ (I_{to})
Fase 2	Platô	Equilíbrio entre a corrente de Ca^{2+} para dentro da célula através dos canais de Ca^{2+} (I_{Ca}) e a corrente de K^+ para fora da célula através dos canais de K^+ (I_K, I_{k1})
Fase 3	Fase tardia da repolarização rápida	Diminuição da corrente de Ca^{2+} e grande aumento da corrente de K^+ para fora da célula

acentuada redução da corrente de Na^+ para dentro da célula. O tempo necessário para que os canais de Na^+ se recuperem de sua inativação dependente da voltagem e do tempo determina o *período refratário* do miócito. O período refratário refere-se ao tempo durante o qual não pode haver disparo de outro potencial de ação. Isso serve como mecanismo protetor para assegurar ao coração um tempo suficiente para a ejeção do sangue de suas câmaras. O período refratário estende-se do início da ascensão do potencial de ação até a fase de repolarização. A I_{Na} constitui a principal determinante da velocidade de condução do impulso através do ventrículo.

A ativação da I_{Na} dependente do limiar despolariza rapidamente a membrana. Entretanto, a fase ascendente termina antes de alcançar E_{Na} e é seguida de uma fase inicial de repolarização rápida de cerca de +20 mV. Essa **fase 1** de repolarização é uma conseqüência de dois eventos: (1) a rápida inativação de I_{Na} dependente da voltagem e (2) a ativação de correntes transitórias de K^+ (I_{to}; corrente transitória para fora da célula).

A **fase 2**, isto é, a fase de platô do potencial de ação ventricular, é peculiar da eletrofisiologia das células cardíacas. O platô é mantido por um equilíbrio precisamente sintonizado entre uma corrente de Ca^{2+} para dentro da célula, através de dois tipos de canais de Ca^{2+} ($I_{Ca.T}$, $I_{Ca.L}$), e uma corrente de K^+ para fora da célula, através de vários tipos de canais de K^+ (I_k, $I_{K1,}$ I_{to}). Notavelmente, são utilizadas apenas algumas ce ntenas de canais por célula para manter esse equilíbrio preciso. Devido à abertura de apenas um pequeno número de canais, a condutância total da membrana é lenta. A alta resistência da membrana durante a fase de platô isola eletricamente as células cardíacas, permitindo uma rápida propagação do potencial de ação com pouca dissipação da corrente.

Durante a fase de platô, duas correntes distintas de Ca^{2+} — a corrente transitória de Ca^{2+}, $I_{Ca.T}$, e a corrente de longa duração de Ca^{2+}, $I_{Ca.L}$ — medeiam o influxo de Ca^{2+} necessário para iniciar a contração. Os canais de Ca^{2+} de tipo T sofrem inativação com o decorrer do tempo e mostram-se insensíveis ao bloqueio pelas diidropiridinas, como a nifedipina e a nitrendipina. A corrente através dos canais de Ca^{2+} de tipo L ($I_{Ca.L}$) proporciona a corrente de Ca^{2+} dominante em praticamente todas as células cardíacas. A $I_{Ca.L}$ é ativada em −30 mV e sofre inativação lenta (centenas de milissegundos). Mostra-se sensível ao bloqueio pelas diidropiridinas (**nifedipina**), benzodiazepínicos (**diazepam**) e fenilalquilaminas (**verapamil**), conforme discutido adiante. Os canais de Ca^{2+} de tipo L transportam a corrente para dentro da célula durante a fase de platô; como o Ca^{2+} estimula a contração dos miócitos cardíacos, esses canais são cruciais para o acoplamento da excitabilidade da membrana à contração miocárdica.

Em oposição às correntes de Ca^{2+} para dentro das células, existem correntes para fora da célula através dos canais de K^+, que são ativadas durante a fase de platô. Com a inativação dependente do tempo das correntes de Ca^{2+} para dentro da célula, as correntes de K^+ (principalmente I_K) impulsionam rapidamente o potencial de membrana para E_K, repolarizando, assim, a célula na **fase 3**. Entretanto, esses canais são incapazes de impulsionar o potencial de membrana até E_K, visto que sofrem desativação em −40 mV. Na **fase 4** o potencial de membrana em repouso é restabelecido pela ativação das correntes de K^+ independentes do tempo (I_{K1}), que impulsionam o potencial de membrana próximo ao potencial de equilíbrio do K^+.

Na prática clínica, a atividade elétrica global do coração é medida, mais do que as alterações iônicas que ocorrem em nível celular. Essa atividade global é fornecida pelo eletrocardiograma ou ECG (Boxe 18.1 e Fig. 18.4).

Fases do Potencial de Ação Ventricular	Principais Correntes
Fase 4	I_{K_1} = Corrente de K^+ retificadora, para fora da célula $I_{Na/Ca}$ = Corrente de Na^+ e de Ca^{2+} para dentro da célula
Fase 0	I_{Na} = Corrente de Na^+ rápida para dentro da célula
Fase 1	I_{to} = Corrente de K^+ transitória para fora da célula
Fase 2	I_{Ca} = Corrente de Ca^{2+} para dentro da célula I_K = Corrente de K^+ retificadora tardia para fora da célula I_{K_1} = Corrente de K^+ retificadora, para fora da célula I_{to} = Corrente de K^+ transitória para fora da célula
Fase 3	I_K = Corrente de K^+ retificadora tardia para fora da célula

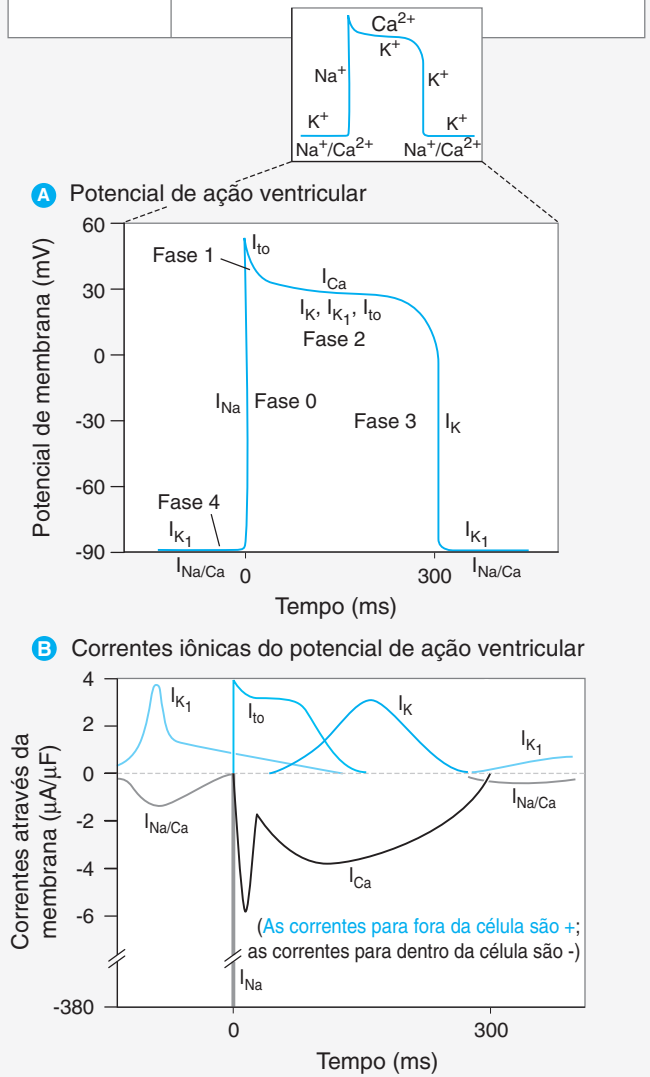



Fig. 18.3 Potencial de ação ventricular e correntes iônicas. A. No potencial de membrana em repouso (fase 4), as correntes para dentro e para fora da célula são iguais e o potencial de membrana aproxima-se do potencial de equilíbrio do K^+ (E_k). Durante a fase de ascensão do potencial de ação (fase 0), ocorre um grande aumento transitório na condutância de Na^+. Esse evento é seguido de um breve período de repolarização inicial (fase 1), que é mediado por uma corrente transitória de K^+ para fora da célula. O platô do potencial de ação (fase 2) resulta da oposição de uma corrente de Ca^{2+} para dentro da célula e de uma corrente de K^+ para fora da célula. A membrana repolariza-se (fase 3) quando a corrente de Ca^{2+} diminui e predomina a corrente de K^+ para fora da célula. **B.** Os fluxos iônicos que dão origem ao potencial de ação ventricular consistem em um padrão complexo de mudanças de permeabilidades iônicas, separadas no tempo. Observe em particular que a corrente de Na^+ na fase 0 é muito grande, porém extremamente breve.

BOXE 18.1 O Eletrocardiograma

O eletrocardiograma (ECG ou EKG) é utilizado para demonstrar alterações nos impulsos cardíacos através do registro de potenciais elétricos em vários locais na superfície do corpo. O registro do ECG reflete alterações na excitação do miocárdio. A compreensão básica do ECG é útil para discutir as aplicações clínicas dos diversos agentes antiarrítmicos.

O eletrocardiograma normal contém três formas de ondas elétricas: a onda P, o complexo QRS e a onda T (Fig. 18.4). A **onda P** representa a *despolarização atrial;* o **complexo QRS** representa a *despolarização ventricular;* e a **onda T** representa a *repolarização ventricular*. O ECG não mostra de modo explícito a repolarização atrial, visto que a repolarização atrial é "dominada" pelo complexo QRS. O ECG também contém dois intervalos e um segmento: o intervalo PR, o intervalo QT e o segmento ST. O **intervalo PR** estende-se do início da onda P (despolarização inicial dos átrios) até o início da onda Q (despolarização inicial dos ventrículos). Por conseguinte, o comprimento do intervalo PR varia de acordo com a velocidade de condução através do nó AV. Por exemplo, se um paciente tiver um bloqueio elétrico no nó AV, a velocidade de condução através do nó AV diminui, e o intervalo PR aumenta. O **intervalo QT** começa no início da onda Q e termina no final da onda T, representando toda a seqüência de despolarização e repolarização ventriculares. O **segmento ST** começa no final da onda S e termina no início da onda T. Esse segmento, que representa o período durante o qual os ventrículos estão despolarizados, corresponde à fase do platô do potencial de ação ventricular.

DETERMINAÇÃO DA FREQÜÊNCIA DE DISPARO

O sistema de condução especializado do coração consiste no nó SA, nó AV, feixe de His e sistema de Purkinje. Essas diferentes populações de células apresentam diferentes freqüências intrínsecas de disparo. Três fatores determinam a freqüência de disparo. Em primeiro lugar, à medida que aumenta a taxa de despolarização espontânea na fase 4, a freqüência de disparo aumenta, visto que o potencial limiar (o potencial mínimo necessário para deflagrar um potencial de ação) é alcançado mais rapidamente no final da fase 4. Em segundo lugar, à medida que o potencial limiar torna-se mais negativo, a freqüência de disparo aumenta, visto que o potencial limiar é alcançado mais rapidamente no final da fase 4. Em terceiro lugar, à medida que o potencial diastólico máximo (o potencial de membrana em repouso) torna-se mais positivo, a freqüência de disparo aumenta, visto que é necessário menos tempo para repolarizar a membrana por completo no final da fase 3.

Como as várias populações de células marcapasso possuem diferentes freqüências intrínsecas de disparo, a população de células marcapasso com a freqüência de disparo mais rápida estabelece a freqüência cardíaca. O nó SA possui a freqüência de disparo intrínseca mais rápida — 60–100 vezes por minuto — e constitui o **marcapasso nativo** do coração. As células do nó atrioventricular (AV) e do feixe de His disparam intrinsecamente entre 50 e 60 vezes por minuto, enquanto as células do sistema de Purkinje exibem a freqüência de disparo intrínseca mais lenta — 30–40 vezes por minuto. As células do nó AV, do

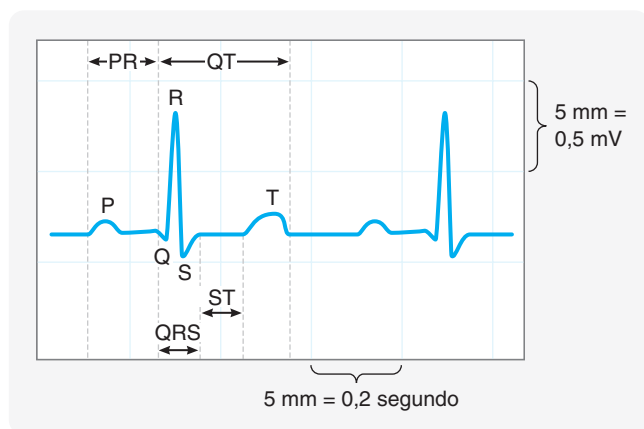



Fig. 18.4 Eletrocardiograma. O eletrocardiograma (ECG ou EKG) mede os potenciais de superfície corporal induzidos pela atividade elétrica cardíaca. A **onda P** reflete a *despolarização atrial*, o **complexo QRS** representa a *despolarização ventricular*, e a **onda T** indica a *repolarização ventricular.* O **intervalo PR** estende-se desde o início da onda P (despolarização inicial dos átrios) até o início da onda Q (despolarização inicial dos ventrículos). O **intervalo QT** começa no início da onda Q e termina no final da onda T, representando todo o intervalo da despolarização e repolarização ventriculares. O **segmento ST** começa no final da onda S e termina no início da onda T, representando o período durante o qual os ventrículos estão despolarizados (i. é, a fase de platô do potencial de ação).

feixe de His e do sistema de Purkinje são denominadas **células marcapasso latentes**, visto que o seu ritmo intrínseco é ultrapassado pela automaticidade mais rápida do nó SA. Em um mecanismo denominado **supressão por *overdrive***, o nó SA suprime o ritmo intrínseco das outras populações de células marcapasso e as arrasta a disparar na freqüência de disparo nodal SA.

FISIOPATOLOGIA DA DISFUNÇÃO ELÉTRICA

As causas de disfunção elétrica no coração podem ser divididas em defeitos na formação do impulso e defeitos na condução do impulso. No primeiro caso, a automaticidade do nó SA é interrompida ou alterada, resultando em batimentos omitidos ou batimentos ectópicos, respectivamente. No segundo caso, ocorre alteração da condução do impulso (p. ex., no caso de ritmos de reentrada), podendo ocorrer arritmias sustentadas.

DEFEITOS NA FORMAÇÃO (NÓ SA) DO IMPULSO

Como marcapasso nativo do coração, o nó SA desempenha um papel essencial na formação normal do impulso. Os eventos elétricos que alteram a função nodal SA ou afetam a supressão por *overdrive* podem resultar em comprometimento da formação do impulso. A automaticidade alterada e a atividade deflagrada constituem dois mecanismos comumente associados à formação defeituosa do impulso.

Automaticidade Alterada

Alguns mecanismos que alteram a automaticidade do nó SA são fisiológicos. Em particular, o sistema nervoso autônomo modula freqüentemente a automaticidade do nó SA como parte de uma resposta fisiológica. Na estimulação simpática, durante o exercício físico, o aumento na concentração de catecolaminas leva a uma maior ativação dos receptores β_1-adrenérgicos. A ativação dos receptores β_1 provoca a abertura de um maior número de canais das células marcapasso (canais I_f); a seguir, uma corrente marcapasso maior é conduzida através desses canais; e ocorre despolarização de fase 4 mais rápida. A estimulação simpática também induz a abertura de um maior número de canais de Ca^{2+} e, portanto, desvia o limiar para potenciais mais positivos. Ambos os mecanismos aumentam a freqüência cardíaca. O nervo vago parassimpático afeta o nó SA através de vários mecanismos, que se opõem à regulação simpática da freqüência cardíaca. A liberação de acetilcolina pelo nervo vago dá início a uma cascata de sinalização intracelular que: (1) reduz a corrente marcapasso ao diminuir a probabilidade de abertura dos canais das células marcapasso; (2) desvia o limiar para potenciais mais positivos ao diminuir a probabilidade de abertura dos canais de Ca^{2+}; e (3) torna o potencial diastólico máximo (equivalente ao potencial de membrana em repouso nessas células de disparo espontâneo) mais negativo ao aumentar a probabilidade de abertura dos canais de K^+. O nó SA, os átrios e o nó AV são mais sensíveis do que o sistema de condução ventricular aos efeitos da estimulação vagal.

Em condições patológicas, a automaticidade pode ser alterada quando as células marcapasso latentes assumem o papel do nó SA como marcapasso do coração. *Quando a freqüência de disparo do nó SA torna-se patologicamente lenta,* ou quando ocorre comprometimento na condição do impulso, pode ocorrer um **batimento de escape** quando um marcapasso latente inicia um impulso. A disfunção prolongada do nó SA pode resultar em uma série de batimentos de escape, conhecida como **ritmo de escape**. Por outro lado, ocorre um **batimento ectópico** *quando as células marcapasso latentes desenvolvem uma freqüência de disparo intrínseca, que é mais rápida do que a freqüência nodal SA,* em alguns casos apesar da presença de um nó SA de função normal. A isquemia, as anormalidades eletrolíticas ou o aumento do tônus simpático podem resultar em uma série de batimentos ectópicos, denominada **ritmo ectópico**.

A lesão tecidual direta (como a que pode ocorrer após infarto do miocárdio) também resulta em automaticidade alterada. A lesão tecidual pode causar desorganização estrutural na membrana celular. As membranas acometidas são incapazes de manter gradientes iônicos, que são de suma importância na manutenção dos potenciais de membrana apropriados. Se o potencial de membrana em repouso se tornar suficientemente positivo (mais positivo do que −60 mV), as células não-marcapasso podem começar a despolarizar espontaneamente. A perda de conectividade da junção comunicante (*gap junction*) constitui outro mecanismo pelo qual a lesão tecidual resulta em alteração da automaticidade. A conectividade elétrica direta é importante para a liberação efetiva da supressão por *overdrive* do nó SA para os miócitos cardíacos restantes. Quando há ruptura da conectividade em decorrência de lesão tecidual, a supressão por *overdrive* não é transmitida eficientemente, e as células não suprimidas podem iniciar o seu próprio ritmo. Esse ritmo anormal pode levar a arritmias cardíacas.

Atividade Deflagrada

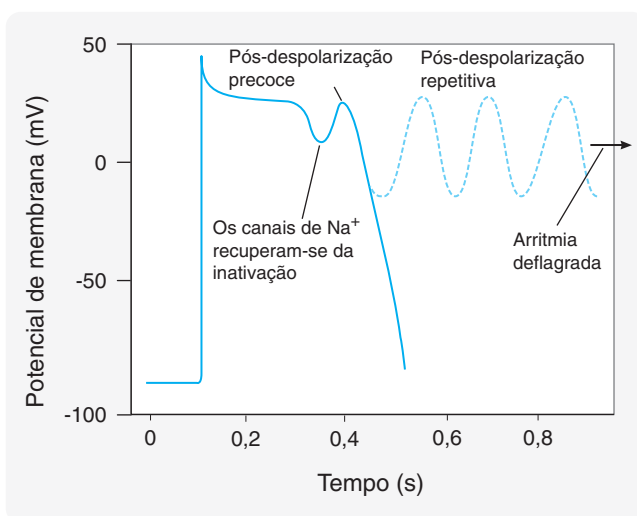
Ocorrem **pós-despolarizações** quando um potencial de ação *normal* deflagra despolarizações *anormais* adicionais. Isto é, o primeiro potencial de ação (normal) deflagra oscilações adicionais do potencial de membrana, podendo levar a arritmias. Existem dois tipos de pós-despolarizações — as pós-despolarizações precoces e as pós-despolarizações tardias.

Quando a pós-despolarização ocorre *durante o potencial de ação incitador*, é denominada **pós-despolarização pre-**

coce (Fig. 18.5). *As condições que prolongam o potencial de ação (p. ex., fármacos que prolongam um intervalo QT, como a procainamida e a ibutilida) tendem a desencadear pós-despolarizações precoces*. Especificamente, pode ocorrer uma pós-despolarização precoce durante a fase de platô (fase 2) ou a fase de repolarização rápida (fase 3). Durante a fase de platô, como os canais de Na^+ são, em sua maioria, inativados, uma corrente de Ca^{2+} para dentro da célula é responsável pela pós-despolarização precoce. Por outro lado, durante a fase de repolarização rápida, os canais de Na^+ parcialmente recuperados podem conduzir uma corrente de Na^+ para dentro da célula, que contribui para a pós-despolarização precoce. Se uma pós-despolarização precoce for sustentada, pode resultar em um tipo de arritmia ventricular, denominada ***torsades de pointes***. As *torsades de pointes*, do francês "torção das pontas", caracterizam-se por complexos QRS de amplitudes variáveis à medida que se "torçam" ao longo da linha basal; esse ritmo representa uma emergência médica, que pode levar à morte se não for tratado com agentes antiarrítmicos e/ou desfibrilação.

Ao contrário das pós-despolarizações precoces, as **pós-despolarizações tardias** ocorrem pouco *depois do término da repolarização* (Fig. 18.6). O mecanismo das pós-despolarizações tardias não está bem elucidado; foi proposto que as concentrações intracelulares elevadas de Ca^{2+} levam a uma corrente de Na^+ para dentro da célula, que, por sua vez, deflagra a pós-despolarização tardia.

DEFEITOS NA CONDUÇÃO DO IMPULSO

O segundo tipo de distúrbio elétrico do coração envolve defeitos na condução do impulso. A função cardíaca normal requer a propagação desobstruída e tempestiva de um impulso elétrico através dos miócitos cardíacos. Em condições patológicas, a alteração da condução do impulso pode resultar de uma combinação de três mecanismos: reentrada, bloqueio da condução e vias acessórias.

Reentrada

A condução cardíaca normal é indicada no nó SA e propagada de modo ordenado para o nó AV, o feixe de His, o sistema de Purkinje e o miocárdio. O período refratário celular assegura que as regiões estimuladas do miocárdio só se despolarizem uma vez durante a propagação de um impulso. A Fig. 18.7A mostra a condução do impulso normal, em que um impulso que chega no ponto *a* segue um percurso sincrônico ao longo de duas vias paralelas, 1 e 2.

Ocorre **reentrada** de um impulso elétrico quando um circuito elétrico auto-sustentado estimula uma área do miocárdio de modo repetitivo e rapidamente. Duas condições devem estar presentes para que ocorra um circuito elétrico de reentrada: (1) *bloqueio unidirecional* (a condução anterógrada é proibida, enquanto a retrógrada é permitida); e (2) *diminuição da velocidade de condução retrógrada*. A Fig. 18.7B mostra um circuito elétrico de reentrada. Quando o impulso chega ao ponto *a*, ele pode seguir o seu percurso apenas pela via 1 (ramo à esquerda), visto que a via 2 (ramo à direita) é bloqueada *unidirecionalmente* na direção anterógrada. A condução do impulso ocorre através da via 1 e segue para o ponto *b*. Nessa junção, o impulso segue de modo *retrógrado* pela via 2 em direção ao ponto *a*. O tempo de condução do ponto *b* para o ponto *a* é lentificado, devido à lesão celular ou à presença de células que ainda se encontram no estado refratário. Quando o impulso alcança o ponto *a*, as células na via 1 tiveram tempo adequado para sofrer repolarização, e essas células são estimuladas a continuar a conduzir o potencial de ação para o ponto *b*. Desta maneira, as taquiarritmias resultam da combinação de bloqueio unidirecional e diminuição da velocidade de condução na via anormal.

Bloqueio da Condução

Ocorre bloqueio da condução quando um impulso não consegue se propagar, devido à presença de uma área de tecido cardíaco inexcitável. Essa área de tecido inexcitável pode consistir em tecido normal que ainda está refratário, ou pode representar um tecido lesado por traumatismo, isquemia ou cicatrização. Em qualquer um desses casos, o miocárdio é incapaz de conduzir

Fig. 18.5 Pós-despolarização precoce. Em geral, as pós-despolarizações precoces ocorrem durante a fase de repolarização do potencial de ação, embora também possam ocorrer durante a fase de platô. As pós-despolarizações repetidas podem desencadear uma arritmia.

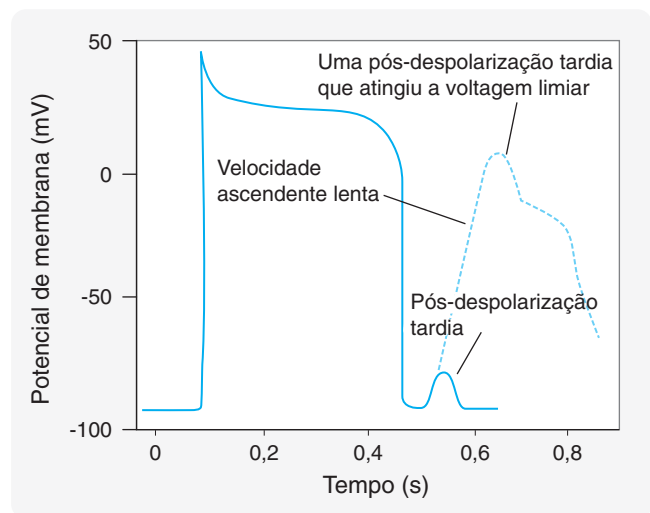



Fig. 18.6 Pós-despolarização tardia. As pós-despolarizações tardias ocorrem pouco depois da repolarização. Embora o mecanismo envolvido ainda não tenha sido definitivamente elucidado, parece que o acúmulo intracelular ativa o trocador de Na^+/Ca^{2+}, e o influxo eletrogênico resultante de $3Na^+$ para cada Ca^{2+} expelido despolariza a célula.

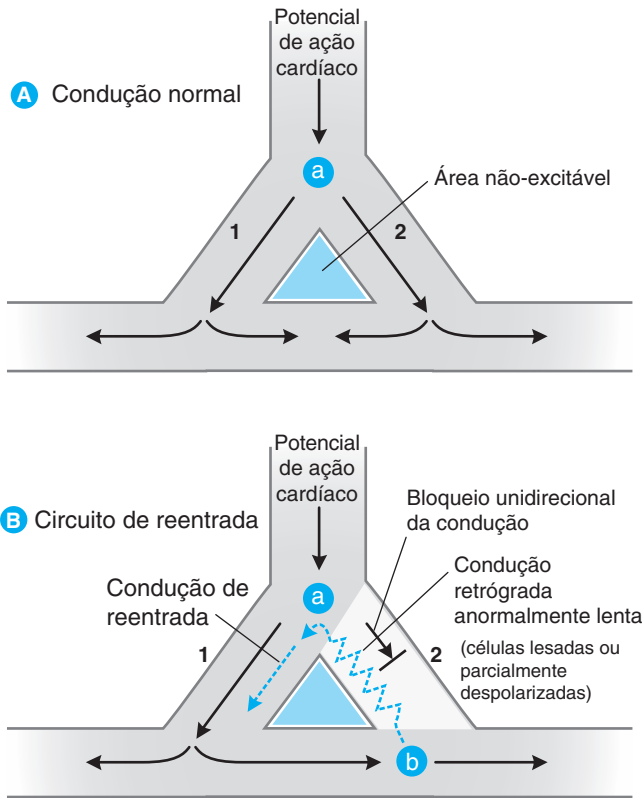



Fig. 18.7 Vias elétricas normal e de reentrada. **A.** Na condução do impulso normal, um impulso que segue o seu percurso por uma via, chega ao ponto *a*, onde é capaz de seguir por duas via alternativas, 1 e 2. Na ausência de reentrada, os impulsos continuam e despolarizam áreas diferentes do ventrículo. **B.** Pode haver desenvolvimento de um circuito de reentrada se uma das vias estiver patologicamente acometida. Quando o impulso chega ao ponto, só pode percorrer a via 1, visto que a via 2 está bloqueada *unidirecionalmente* (i. é, o período refratário efetivo das células na via 2 é prolongado a ponto de impedir a condução anterógrada). A condução do impulso prossegue pela via 1 e chega ao ponto *b*. Neste ponto, as células na via 2 não estão mais refratárias, e a condução do impulso segue de modo retrógrado pela via 2 em direção ao ponto *a*. Quando o impulso retrógrado chega ao ponto *a*, pode iniciar uma reentrada. A reentrada pode resultar em um padrão sustentado de despolarizações rápidas, que desencadeiam taquiarritmias. Esse mecanismo pode ocorrer em regiões pequenas ou grandes do coração.

um impulso. Como o bloqueio da condução remove a supressão por *overdrive* pelo nó SA, os miócitos cardíacos ficam livres para batimento em sua freqüência intrinsecamente mais lenta. Por esse motivo, o bloqueio da condução pode manifestar-se clinicamente como bradicardia.

Vias Acessórias

Durante o ciclo cardíaco normal, o nó SA inicia um impulso que segue o seu percurso rapidamente através do miocárdio atrial, chegando ao nó AV. A seguir, a condução do impulso torna-se lenta através do nó AV, dando tempo suficiente para o preenchimento dos ventrículos com sangue antes do início da contração ventricular. Após o seu percurso através do nó AV, o impulso mais uma vez propaga-se rapidamente através dos ventrículos para deflagrar a contração ventricular.

Alguns indivíduos possuem vias elétricas acessórias que transpõem o nó AV. Uma via acessória comum é o **feixe de Kent**, uma faixa de miocárdio que conduz impulsos diretamente dos átrios para os ventrículos, transpondo o nó AV (Fig. 18.8). Nesses indivíduos, um impulso que se origina no nó SA é conduzido através do feixe de Kent para os ventrículos mais rapidamente do que o mesmo impulso conduzido através do nó AV. Como o feixe de Kent é uma via *acessória*, o tecido ventricular recebe impulsos tanto da via de condução normal quanto da via acessória. Em conseqüência, os eletrocardiogramas desses indivíduos exibem tipicamente um complexo QRS mais largo do que o normal e uma fase ascendente ventricular mais precoce do que o normal. O aspecto mais importante é que, como as duas vias de condução apresentam diferentes velocidades de condução, a presença de uma via acessória pode estabelecer as condições para uma alça de reentrada, predispondo, assim, o indivíduo a taquiarritmias.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

As correntes iônicas através da membrana plasmática induzem alterações no potencial de membrana das células. As mudanças no potencial de membrana das células marcapasso cardíacas estão subjacentes à contração dos miócitos cardíacos no momento apropriado. A ocorrência de defeitos na formação do impulso e as alterações na condução do impulso podem levar a distúrbios do ritmo cardíaco. São utilizados agentes antiarrítmicos para restaurar o ritmo cardíaco normal através de sua ação sobre regiões pró-arrítmicas do coração.

MECANISMOS GERAIS DE AÇÃO DOS AGENTES ANTIARRÍTMICOS

Apesar da disponibilidade de numerosos agentes antiarrítmicos diferentes, existem surpreendentemente poucos mecanismos de ação antiarrítmica. Em geral, os fármacos que afetam o ritmo cardíaco atuam ao alterar: (1) o potencial diastólico máximo nas células marcapasso (e/ou o potencial de mem-

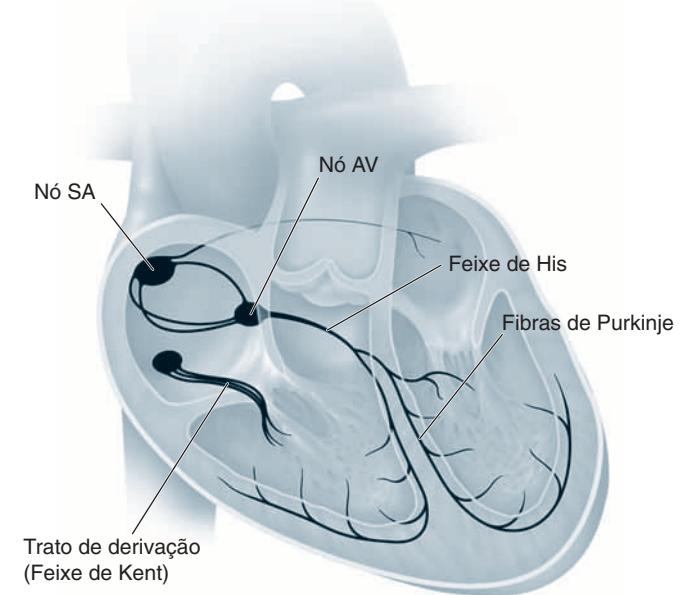



Fig. 18.8 Feixe de Kent. O feixe de Kent é uma via elétrica acessória que conduz impulsos diretamente dos átrios para os ventrículos, transpondo o nó AV. A condução do impulso através dessa via acessória é mais rápida do que a condução através do nó AV, estabelecendo as condições para taquiarritmias de reentrada.

brana em repouso nas células ventriculares); (2) a freqüência de despolarização da fase 4; (3) o potencial limiar; ou (4) a duração do potencial de ação. O efeito específico de determinado bloqueador dos canais decorre diretamente da função da corrente transportada pelo canal específico no potencial de ação cardíaco. Por exemplo, os bloqueadores dos canais de Na^+ e Ca^{2+} alteram tipicamente o potencial limiar, enquanto os bloqueadores dos canais de K^+ tendem a prolongar a duração do potencial de ação. Esses fármacos podem ter acesso ao canal iônico ao atravessar o poro do canal ou ao difundir-se através da dupla camada lipídica dentro da qual se encontra o canal.

O bloqueio dos canais iônicos dependente do estado constitui um importante conceito na ação dos fármacos antiarrítmicos. Os canais iônicos são capazes de assumir vários estados de conformação, e as mudanças na permeabilidade da membrana a determinado íon são mediadas por alterações conformacionais nos canais através dos quais este íon passa. Com freqüência, os agentes antiarrítmicos exibem afinidades diferentes por diferentes estados de conformação dos canais iônicos, isto é, estes fármacos ligam-se a uma conformação do canal com maior afinidade do que a outras conformações do mesmo canal. Esse tipo de ligação é conhecido como "dependente do estado".

Os bloqueadores dos canais de Na^+ servem como excelente exemplo para ilustrar o conceito de bloqueio dos canais iônicos dependente do estado. O canal de Na^+ sofre três alterações principais de seu estado (aberto–fechado–inativado) enquanto dura um potencial de ação. Durante a fase ascendente, o canal encontra-se na conformação aberta. O canal torna-se inativado durante a fase de platô e modifica-se novamente para a conformação em repouso (fechada) quando a membrana é repolarizada para o seu potencial em repouso. Os bloqueadores dos canais de Na^+ ligam-se, em sua maioria, preferencialmente ao canal de Na^+ nos estados aberto e inativado, mas não ao canal no seu estado de repouso (fechado). Dessa maneira, os fármacos tendem a bloquear os canais durante o potencial de ação (sístole cardíaca) e a dissociar-se deles durante a diástole.

A taxa de desbloqueio (taxa de dissociação) dos vários bloqueadores dos canais de Na^+ constitui um determinante importante do bloqueio dos canais de Na^+ no estado de equilíbrio dinâmico. Por exemplo, quando a freqüência cardíaca aumenta, o tempo disponível para desbloqueio (dissociação do fármaco do seu sítio de ligação no canal) diminui, e o grau de bloqueio dos canais de Na^+ no estado de equilíbrio dinâmico aumenta. A ação dos bloqueadores dos canais de Na^+ sobre o tecido isquêmico ilustra a utilidade terapêutica do bloqueio dependente do estado. Foi observado que os bloqueadores dos canais de Na^+ deprimem a condução do Na^+ no tecido isquêmico em grau muito maior do que no tecido normal. No tecido isquêmico, os miócitos cardíacos são despolarizados por um período mais longo. Esse aumento na duração do potencial de ação prolonga o estado de inativação dos canais de Na^+, tornando os canais de Na^+ inativados acessíveis aos bloqueadores dos canais de Na^+ por mais tempo. A taxa de recuperação dos canais de seu bloqueio também está diminuída nos miócitos isquêmicos despolarizados, devido ao potencial de ação prolongado. Por conseguinte, *a maior afinidade dos bloqueadores dos canais de Na^+ pelos estados aberto e inativado dos canais permite uma ação preferencial desses agentes sobre o tecido isquêmico e, por conseguinte, o bloqueio de um foco arritmogênico na sua fonte*. Ver Cap. 10 para uma discussão mais detalhada sobre o conceito de bloqueio dos canais de Na^+ dependente do estado.

O desenvolvimento e o uso de tratamentos antiarrítmicos efetivos são freqüentemente complicados pela possibilidade de que o agente antiarrítmico também possa causar arritmias. Por exemplo, muitos esforços foram envidados para o tratamento da reentrada, um mecanismo responsável por uma grande proporção de casos de arritmia. Uma maneira de tratar a reentrada consiste em bloquear a propagação do potencial de ação. Se o impulso retrógrado no circuito de reentrada for *completamente abolido* por um agente antiarrítmico, o impulso será então incapaz de despolarizar repetidamente o tecido cardíaco no circuito de reentrada. Entretanto, se o impulso não for totalmente abolido, a lentificação da condução induzida pelo agente antiarrítmico pode, na verdade, promover uma arritmia de reentrada. O impulso "sobrevivente" pode utilizar a via de reentrada original para propagar a arritmia, ou pode encontrar outras vias e criar novos circuitos de reentrada.

CLASSES DE AGENTES ANTIARRÍTMICOS

Tradicionalmente, os agentes antiarrítmicos têm sido organizados em quatro classes, com base no seu mecanismo de ação. Os agentes antiarrítmicos de classe I são bloqueadores dos canais de Na^+; os agentes antiarrítmicos de classe II consistem em bloqueadores dos receptores β-adrenérgicos; os antiarrítmicos da classe III são bloqueadores dos canais de K^+; e os antiarrítmicos de classe IV consistem em bloqueadores dos canais de Ca^{2+}. *Entretanto, é importante reconhecer que muitos agentes antiarrítmicos não são bloqueadores totalmente seletivos dos canais de Na^+, K^+ ou Ca^{2+}; na verdade, muitos desses fármacos bloqueiam mais de um tipo de canal*. Esta seção fornece algumas definições úteis de distúrbios elétricos cardíacos comuns (Boxe 18.2) e descreve o mecanismo de ação dos fármacos de cada classe de antiarrítmicos.

Agentes Antiarrítmicos de Classe I: Bloqueadores dos Canais de Na^+ Rápidos

Os bloqueadores dos canais de Na^+ diminuem a automaticidade das células do nó SA ao: (1) deslocar o limiar para potenciais mais positivos e (2) diminuir a inclinação da despolarização da fase 4 (Fig. 18.9). Em conseqüência do bloqueio dos canais de Na^+, há um menor número de canais disponíveis para abertura em resposta à despolarização da membrana, elevando, assim, o limiar para o disparo do potencial de ação e lentificando a taxa de despolarização. Ambos os efeitos estendem a duração da fase IV e, por conseguinte, diminuem a freqüência cardíaca. Além disso, o deslocamento no potencial limiar significa que, nos pacientes com desfibriladores implantados que estão sendo tratados com bloqueadores dos canais de Na^+, é necessária uma voltagem maior para desfibrilar o coração. Por conseguinte, é importante considerar o efeito dos bloqueadores dos canais de Na^+ quando são escolhidos ajustes apropriados para os desfibriladores implantados.

Além de diminuir a automaticidade do nó SA, os bloqueadores dos canais de Na^+ atuam sobre os miócitos ventriculares, diminuindo a reentrada. Esse efeito é obtido principalmente através de uma diminuição da velocidade ascendente da fase 0 e, no caso de alguns bloqueadores dos canais de Na^+, prolongamento da repolarização (Fig. 18.10). Ao diminuir a velocidade ascendente da fase 0, os bloqueadores dos canais de Na^+ diminuem a velocidade de condução através do tecido cardíaco. Idealmente, a velocidade de condução é reduzida a tal ponto que a frente de

BOXE 18.2 Definições de Distúrbios Elétricos Cardíacos Comuns

Para apreciar as aplicações clínicas dos diversos agentes antiarrítmicos, é útil compreender as definições básicas de termos que descrevem anormalidades elétricas comuns do coração.

Período refratário efetivo: Período durante o qual uma região do tecido cardíaco não pode ser excitada por um impulso elétrico.

Taquicardia sinusal: O nó SA dispara entre 100 e 180 vezes por minuto, e o ECG revela ondas P e complexos QRS normais. A taquicardia sinusal pode ser uma resposta fisiológica normal (p. ex., durante o exercício físico) ou uma afecção patológica, que resulta de uma alteração na automaticidade do nó SA.

Taquicardia supraventricular paroxística (TSVP): A TSVP caracteriza-se por freqüências de disparo atriais de 140–250 batimentos por minuto, porém é habitualmente transitória e de natureza autolimitada. Em 90% dos casos, a TSVP é causada por uma reentrada envolvendo o nó AV, o nó SA ou o tecido atrial.

***Flutter* atrial:** A freqüência atrial situa-se entre 280 e 300 batimentos por minuto, e o ECG mostra uma atividade elétrica atrial rápida com aspecto de "dente de serra". Como o ritmo de disparo atrial é tão rápido, alguns impulsos dos átrios alcançam o nó AV durante o seu período refratário. Esses impulsos não são transmitidos aos ventrículos, e, portanto, a freqüência ventricular é mais lenta do que a freqüência atrial. A relação entre a freqüência de disparo atrial e ventricular é tipicamente de 2:1.

Fibrilação atrial ou ventricular: Essas arritmias caracterizam-se por uma condução do impulso de reentrada caótica através do átrio ou do ventrículo. A fibrilação ventricular (FV) é invariavelmente fatal se a arritmia não for convertida, enquanto a fibrilação atrial (FA) pode ser tolerada durante muitos anos.

Taquicardia ventricular (TV): Uma série de três ou mais extra-sístoles ventriculares numa freqüência entre 100 e 250 batimentos por minuto.

***Torsades de pointes*:** Essa arritmia é freqüentemente gerada por pós-despolarizações em indivíduos com síndrome de QT prolongada. As amplitudes variáveis do complexo QRS são freqüentemente descritas como "torção de pontas" ao longo da linha basal do traçado ECG. As *torsades* são freqüentemente transitórias e autolimitadas, mas podem levar a arritmias potencialmente fatais.

Fig. 18.9 Efeitos dos antiarrítmicos de classe I e agonistas naturais sobre o potencial de ação do nó SA. **A.** O potencial de ação normal do nó SA é mostrado por uma curva cheia. Os antiarrítmicos da classe I (bloqueadores dos canais de Na^+) alteram a automaticidade do nó SA ao afetar dois aspectos do potencial de ação do nó SA: (1) o limiar é deslocado para potenciais mais positivos e (2) a inclinação da despolarização da fase 4 é diminuída. **B.** A acetilcolina e a adenosina diminuem a freqüência de disparo do nó SA ao ativar os canais de K^+ que hiperpolarizam a célula e diminuem a inclinação da despolarização da fase 4.

onda em propagação é extinta antes de ser capaz de reestimular os miócitos em uma via de reentrada. Todavia, se a velocidade de condução não for diminuída o suficiente e o impulso não for extinto, o impulso de velocidade mais lenta pode sustentar a reentrada quando alcança células que não são mais refratárias (ver anteriormente). Além de diminuir a velocidade ascendente da fase 0, os bloqueadores dos canais de Na^+ da classe IA prolongam a repolarização. A repolarização prolongada aumenta o período refratário efetivo, de modo que as células em um circuito de reentrada não podem ser despolarizadas pelo potencial de ação de reentrada. Em resumo, *os bloqueadores dos canais de Na^+ diminuem a probabilidade de reentrada e, portanto, evitam a ocorrência de arritmias por: (1) diminuir a velocidade de condução e (2) aumentar o período refratário dos miócitos ventriculares*.

Embora as três subclasses dos agentes antiarrítmicos de classe I (classe IA, IB e IC) tenham efeitos semelhantes sobre o potencial de ação no nó SA, existem diferenças importantes nos seus efeitos sobre o potencial de ação ventricular.

Antiarrítmicos da Classe IA

Os antiarrítmicos da classe IA exercem bloqueio moderado sobre os canais de Na^+ e prolongam a repolarização tanto das células do nó SA quanto dos miócitos ventriculares. Através dos bloqueios dos canais de Na^+, esses agentes diminuem a velocidade de ascensão da fase 0, o que diminui a velocidade de condução através do miocárdio. Os antiarrítmicos da classe IA também bloqueiam os canais de K^+ e, portanto, reduzem a corrente de K^+ para fora da célula, responsável pela repolarização da membrana. Esse prolongamento da repolarização aumenta o período refratário efetivo das células. Em seu conjunto, a diminuição da velocidade de condução e o aumento do período refratário efetivo diminuem a reentrada.

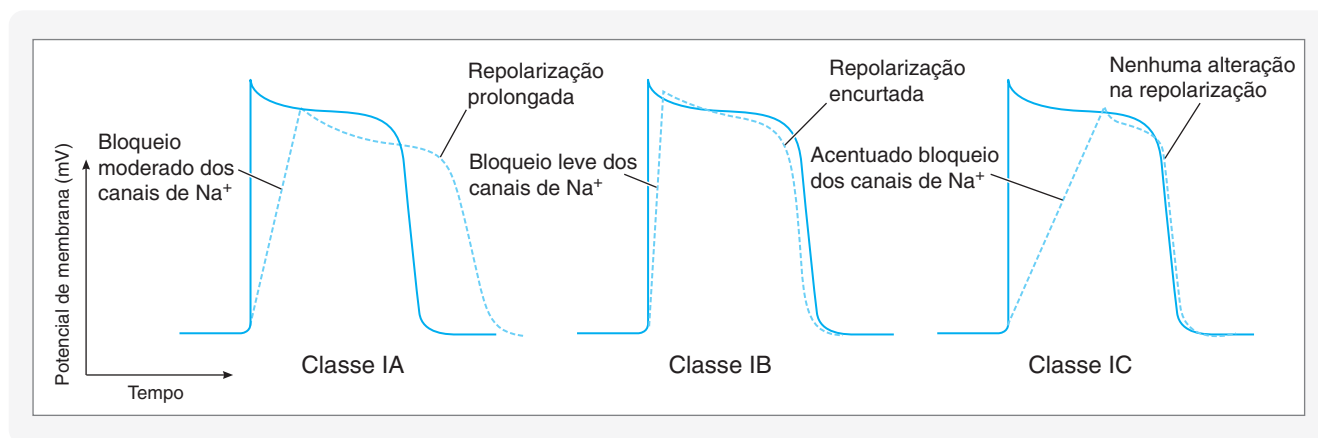



Fig. 18.10 Efeitos dos agentes antiarrítmicos da classe IA, IB e IC sobre o potencial de ação ventricular. Os antiarrítmicos da classe I (bloqueadores dos canais de Na^+) atuam sobre os miócitos ventriculares, diminuindo a reentrada. Todas as subclasses dos antiarrítmicos da classe I bloqueiam em certo grau os canais de Na^+: os agentes da classe IA exercem bloqueio moderado dos canais de Na^+, os agentes da classe I ligam-se rapidamente (bloqueiam) e dissociam-se (desbloqueiam) dos canais de Na^+, e os agentes da classe IC produzem acentuado bloqueio dos canais de Na^+. Os agentes da classe IA, IB e IC também diferem no grau com que afetam a duração do potencial de ação ventricular.

A **quinidina** é freqüentemente considerada o protótipo entre os agentes antiarrítmicos da classe IA; entretanto, está sendo utilizada com menos freqüência em virtude de seus efeitos colaterais. Além das ações farmacológicas anteriormente descritas para todos os agentes antiarrítmicos da classe IA, a quinidina bloqueia a liberação de transmissores do nervo vago e, portanto, exerce efeitos anticolinérgicos (vagolíticos). *O efeito anticolinérgico é clinicamente significativo, visto que pode aumentar a velocidade de condução através do nó AV.* O aumento da condução no nó AV pode ter efeitos potencialmente prejudiciais em pacientes com *flutter* atrial. Esses pacientes manifestam uma freqüência média de disparo atrial de 280–300 batimentos por minuto. Como alguns desses impulsos alcançam o nó AV enquanto está ainda refratário, nem todos os impulsos são transmitidos aos ventrículos. Em conseqüência, os átrios disparam muito mais rapidamente do que os ventrículos — tipicamente, observa-se uma relação de 2:1 ou 4:1 entre as freqüências de disparo atriais e ventriculares. Quando a quinidina é administrada a pacientes com *flutter* atrial, a freqüência de disparo atrial diminui, devido à ação farmacológica da quinidina na redução da velocidade de condução através do miocárdio. Todavia, ao mesmo tempo, a velocidade de condução no nó AV aumenta, em virtude dos efeitos vagolíticos do fármaco. O aumento na velocidade de condução do nó AV abole a relação 2:1 ou 4:1 entre as freqüências de disparo atrial e ventricular, e uma *relação 1:1* entre as freqüências de disparo atrial e ventricular é freqüentemente estabelecida. Por exemplo, com uma taxa de *flutter* atrial de 300 e "bloqueio A–V" de 2:1, os ventrículos são impulsionados numa freqüência de 150, que pode ser tolerada pela maioria dos indivíduos. Entretanto, se a freqüência do *flutter* for reduzida para 200, e houver aumento da condução A–V para 1:1, os ventrículos são impulsionados numa freqüência de 200, que costuma ser muito rápida para o bombeamento ventricular efetivo. Por esse motivo, deve-se utilizar um agente que diminui a condução nodal AV — como um antagonista β-adrenérgico ou verapamil (um bloqueador dos canais de Ca^+) — em associação com a quinidina para evitar uma resposta ventricular excessivamente rápida em pacientes com *flutter* atrial.

Os efeitos adversos mais comuns da quinidina consistem em diarréia, náusea, cefaléia e tontura. Devido a esses efeitos, os pacientes têm dificuldade em tolerar o tratamento crônico com quinidina. A quinidina está contra-indicada para pacientes com prolongamento QT e para aqueles que estão fazendo uso de medicações que predispõem ao prolongamento de QT, devido ao risco aumentado de *torsades de pointes*. As contra-indicações relativas para o uso da quinidina incluem síndrome do nó sinoatrial, bloqueio de ramo, miastenia grave (devido à ação antagonista da quinidina nos receptores muscarínicos) e insuficiência hepática.

A quinidina é administrada por via oral e metabolizada por enzimas do citocromo P450 no fígado. A quinidina aumenta os níveis plasmáticos de digoxina (um agente inotrópico), mais provavelmente ao competir pelas enzimas do citocromo P450 que são responsáveis pelo metabolismo da digoxina. Devido ao índice terapêutico estreito da digoxina (ver Cap. 19), ocorre toxicidade da digoxina induzida pela quinidina em uma fração significativa de pacientes. O nível plasmático de potássio precisa ser cuidadosamente monitorado em pacientes tratados com quinidina, visto que a hipocalemia diminui a eficácia da quinidina, exacerba o prolongamento de QT e, acima de tudo, predispõe a torsades de pointes. *Foi formulada a hipótese de que as* torsades de pointes *constituem o mecanismo mais provavelmente responsável pela síncope induzida pela quinidina.* Devido a seus numerosos efeitos colaterais e contra-indicações, a quinidina foi substituída, em grande parte, por agentes da classe 3 — como ibutilida e amiodarona — para a conversão farmacológica do *flutter* atrial ou da fibrilação atrial em ritmo sinusal normal.

A **procainamida** é um agente antiarrítmico da classe IA, efetiva no tratamento de muitos tipos de arritmias supraventriculares e ventriculares. A procainamida é freqüentemente utilizada na conversão farmacológica de fibrilação atrial de início recente em ritmo sinusal normal, embora com menos eficácia do que a ibutilida intravenosa. A procainamida pode ser utilizada com segurança para diminuir a probabilidade de arritmias reentrantes no contexto do infarto agudo do miocárdio, mesmo na presença de diminuição do débito cardíaco. A procainamida também pode ser administrada por infusão intravenosa lenta para o tratamento da taquicardia ventricular aguda.

Ao contrário da quinidina, a procainamida tem poucos efeitos anticolinérgicos e não altera os níveis plasmáticos de digoxina. A procainamida pode causar vasodilatação periférica através

da inibição da neurotransmissão nos gânglios simpáticos. Com tratamento crônico, quase todos os pacientes desenvolvem uma síndrome semelhante ao lúpus e anticorpos antinucleares positivos; o mecanismo preciso dessa reação não é conhecido, porém sofre remissão se o fármaco for interrompido. A procainamida é acetilada no fígado a N-acetil-procainamida (NAPA); esse metabólito ativo produz efeitos antiarrítmicos puros da classe III, prolongando o período refratário e aumentando o intervalo QT. A NAPA não parece causar os efeitos colaterais semelhantes ao lúpus da procainamida.

A **disopiramida** assemelha-se à quinidina nos seus efeitos eletrofisiológicos e antiarrítmicos; a diferença entre os dois fármacos reside nos seus efeitos colaterais. A disopiramida provoca menos problemas gastrintestinais, porém exerce efeitos anticolinérgicos ainda mais profundos do que a quinidina, causando efeitos colaterais como retenção urinária e boca seca. Está contra-indicada para pacientes com uropatia obstrutiva ou glaucoma. A disopiramida também está contra-indicada para pacientes com bloqueio da condução entre os átrios e os ventrículos e para pacientes com disfunção sinusal-nodal. A disopiramida tem o efeito proeminente, porém inexplicado, de deprimir a contratilidade cardíaca, o que levou a seu uso no tratamento da cardiomiopatia obstrutiva hipertrófica e síncope neurocardiogênica. Em virtude de seus efeitos inotrópicos negativos, a disopiramida está absolutamente contra-indicada para pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. A disopiramida oral só está aprovada para tratamento das arritmias ventriculares potencialmente fatais; a disopiramida oral ou intravenosa é algumas vezes utilizada para converter a taquicardia supraventricular em ritmo sinusal normal. Entretanto, a tendência atual no tratamento das arritmias potencialmente fatais consiste em evitar agentes antiarrítmicos da classe I e prescrever agentes da classe III e dispositivos elétricos.

Antiarrítmicos da Classe IB

Os antiarrítmicos da classe IB incluem a **lidocaína**, a **mexiletina** e a **fenitoína**. A lidocaína é o protótipo dos agentes da classe IB. Esses fármacos alteram o potencial de ação ventricular ao bloquear os canais de Na^+ e, algumas vezes, ao encurtar a repolarização; este último efeito pode ser mediado pela capacidade dos fármacos de bloquear os poucos canais de Na^+ de inativação tardia durante a fase 2 do potencial de ação cardíaco (Fig. 18.10). Em comparação com os agentes antiarrítmicos da classe IA, que se ligam preferencialmente aos canais de Na^+ abertos, *os fármacos da classe IB ligam-se aos canais de Na^+ tanto abertos quanto inativados*. Por conseguinte, quanto maior o tempo durante o qual os canais de Na^+ permanecem no estado aberto ou inativado, maior o bloqueio passível de ser exercido pelos antiarrítmicos da classe IB. A principal característica diferencial dos agentes antiarrítmicos da classe IB é a sua *dissociação rápida* dos canais de Na^+. Como os canais de Na^+ recuperam-se rapidamente do bloqueio dos agentes da classe IB, esses fármacos são mais efetivos no bloqueio dos tecidos despolarizados ou rapidamente impulsionados, onde existe maior probabilidade de canais de Na^+ no estado aberto ou inativado. Por conseguinte, os agentes antiarrítmicos da classe IB exibem *bloqueio dependente do uso* no miocárdio enfermo, onde as células têm tendência a apresentar disparo mais freqüente; esses antiarrítmicos exercem relativamente pouco efeito sobre o tecido cardíaco normal.

A isquemia do miocárdio fornece um exemplo da utilidade terapêutica do bloqueio dependente do uso exercido pelos agentes antiarrítmicos da classe IB. O aumento na concentração extracelular de H^+ no tecido isquêmico ativa as bombas da membrana que provocam aumento na concentração extracelular de K^+. Esse aumento do K^+ extracelular desloca E_K para um valor mais despolarizado (mais positivo); por exemplo, E_K pode passar de −94 mV para −85 mV. O gradiente eletroquímico alterado do K^+ proporciona uma força impulsora *menor* para o efluxo de íons K^+ das células, e a despolarização da membrana leva a uma maior probabilidade de disparo de potencial de ação. Como os miócitos cardíacos isquêmicos têm tendência a disparar com mais freqüência, os canais de Na^+ permanecem mais tempo no estado aberto ou inativado, atuando como melhor alvo para bloqueio pelos antiarrítmicos da classe IB.

A **lidocaína** é o agente antiarrítmico utilizado mais comumente no tratamento das arritmias ventriculares em situações de emergência. Esse fármaco não é efetivo no tratamento das arritmias supraventriculares. Em pacientes hemodinamicamente estáveis, a lidocaína é reservada para o tratamento das taquiarritmias ventriculares ou contrações ventriculares prematuras (CVP) freqüentes.

A lidocaína apresenta meia-vida plasmática curta (cerca de 20 minutos) e é metabolicamente desetilada no fígado. Seu metabolismo é determinado por dois fatores: o fluxo sangüíneo hepático e a atividade do citocromo P450 hepático. Para pacientes cujo fluxo sangüíneo hepático está diminuído pela idade avançada ou pela presença de insuficiência cardíaca, ou cujas enzimas do citocromo P450 estão agudamente inibidas, por exemplo, pela cimetidina (ver Cap. 4), deve-se considerar uma dose menor de lidocaína. Para pacientes cujas enzimas do citocromo P450 são induzidas por fármacos como os barbitúricos, a fenitoína ou a rifampicina, deve-se aumentar a dose de lidocaína.

Como a lidocaína encurta a repolarização, possivelmente através do bloqueio dos poucos canais de Na^+ de inativação tardia durante a fase 2 do potencial de ação cardíaco, ela não prolonga o intervalo QT. Por conseguinte, mostra-se segura para uso em pacientes com síndrome do intervalo QT longo. Entretanto, como a lidocaína também bloqueia os canais de Na^+ no sistema nervoso central (SNC), pode produzir efeitos adversos no SNC, como confusão, tontura e convulsões. Além de seu uso no tratamento intravenoso agudo das arritmias ventriculares, a lidocaína é utilizada como anestésico local (ver Cap. 10).

A **mexiletina**, um análogo da lidocaína, está disponível como formulação oral. Apesar de sua eficácia ser semelhante à da quinidina, a mexiletina não prolonga o intervalo QT e carece de efeitos colaterais vagolíticos. Além disso, foi relatada pouca depressão hemodinâmica com o uso da mexiletina. As arritmias ventriculares potencialmente fatais constituem a principal indicação para uso da mexiletina. Todavia, na prática, a mexiletina é freqüentemente utilizada como adjuvante de outros agentes antiarrítmicos. Por exemplo, a mexiletina é utilizada em associação com **amiodarona** no tratamento de pacientes com cardioversores-desfibriladores implantáveis (CDI) bem como dos pacientes com taquicardia ventricular recorrente. A mexiletina também é utilizada em combinação com **quinidina** ou **sotalol** para aumentar a eficácia antiarrítmica e, ao mesmo tempo, reduzir os efeitos colaterais. A exemplo de outros agentes antiarrítmicos da classe IB, não há dados que confirmem uma redução da mortalidade com o uso da mexiletina. Os principais efeitos adversos do fármaco incluem náusea e tremor relacionados com a dose, que podem ser melhorados quando a mexiletina é tomada com alimentos. A mexiletina sofre metabolismo hepático, e seus níveis plasmáticos podem ser alterados por indutores das enzimas hepáticas, como a fenitoína e a rifampicina.

Embora a **fenitoína** seja habitualmente considerada uma medicação antiepiléptica, seus efeitos sobre o miocárdio também fazem com que seja classificada como agente antiarrítmico da classe IB. As propriedades farmacológicas da fenitoína são discutidas de modo pormenorizado no Cap. 14. Embora o uso da fenitoína como agente antiarrítmico seja limitado, foi constatado ser o fármaco efetivo na taquicardia ventricular de crianças pequenas. Especificamente, a fenitoína tem sido utilizada no tratamento da síndrome de QT prolongado congênita, quando falha a monoterapia com antagonistas β-adrenérgicos; é também utilizada no tratamento da taquicardia ventricular após cirurgia cardíaca congênita. A fenitoína mantém a condução AV nas arritmias por toxicidade da digoxina e mostra-se particularmente útil no paciente raro que apresenta epilepsia e arritmias cardíacas concomitantes. A fenitoína é um indutor das enzimas hepáticas, incluindo a 3A4 do citocromo P450, e portanto afeta os níveis séricos de outros agentes antiarrítmicos, como mexiletina, lidocaína e quinidina.

Antiarrítmicos da Classe IC

Os antiarrítmicos da classe IC são os mais potentes bloqueadores dos canais de Na^+ e exercem pouco ou nenhum efeito sobre a duração do potencial de ação (Fig. 18.10). Ao diminuir acentuadamente a freqüência de ascensão da fase 0 das células ventriculares, esses fármacos suprimem as contrações ventriculares prematuras. Os agentes antiarrítmicos da classe IC também impedem a taquicardia supraventricular paroxística e a fibrilação atrial. Entretanto, esses fármacos apresentam efeitos depressivos acentuados sobre a função cardíaca e, por conseguinte, devem ser utilizados com cautela. Além disso, o CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*, Estudo Clínico de Supressão das Arritmias Cardíacas) e outros estudos chamaram a atenção para os efeitos pró-arrítmicos desses agentes.

A **flecainida** é o protótipo dos fármacos da classe IC; outros membros desta classe incluem a **encainida**, **a moricizina** e a **propafenona**. A flecainida ilustra o princípio de que os agentes antiarrítmicos também podem causar arritmia. Quando administrada a pacientes com taquiarritmias ventriculares preexistentes e àqueles com história de infarto do miocárdio, a flecainida pode agravar a arritmia, mesmo em doses normais. Na atualidade, a flecainida está aprovada para uso apenas em situações potencialmente fatais; por exemplo, quando as arritmias supraventriculares paroxísticas ou ventriculares não respondem a outras medidas. A flecainida é eliminada muito lentamente do corpo e apresenta meia-vida plasmática de 12–30 horas. Devido ao acentuado bloqueio dos canais de Na^+ e a seus efeitos supressores sobre a função cardíaca, o uso da flecainida está associado a efeitos adversos que incluem disfunção sinusal-nodal, acentuada redução na velocidade de condução e bloqueio da condução.

Agentes Antiarrítmicos de Classe II: Antagonistas β-Adrenérgicos

Os agentes antiarrítmicos da classe II são antagonistas β-adrenérgicos (também denominados bloqueadores β). Esses agentes atuam através da inibição do influxo simpático para as regiões de regulação do ritmo do coração. (Os antagonistas β-adrenérgicos são discutidos de modo mais detalhado no Cap. 9 e no Cap. 19). Embora o coração seja capaz de bater por si próprio sem inervação do sistema nervoso autônomo, as fibras tanto simpáticas quanto parassimpáticas inervam o nó SA e o nó AV e, portanto, alteram a freqüência de automaticidade. A estimulação simpática libera norepinefrina, que se liga aos receptores β_1-adrenérgicos nos tecidos nodais. (Os receptores β_1-adrenérgicos constituem o subtipo adrenérgico preferencialmente expresso no tecido cardíaco.) A ativação dos receptores β_1-adrenérgicos no nó SA desencadeia um aumento na corrente marcapasso (I_f), que aumenta a freqüência de despolarização da fase 4 e, conseqüentemente, leva a um disparo mais freqüente do nó. A estimulação dos receptores β_1-adrenérgicos no nó AV aumenta as correntes de Ca^{2+} e K^+, aumentando, assim, a velocidade de condução e diminuindo o período refratário do nó.

Os antagonistas β_1 bloqueiam a estimulação simpática dos receptores β_1-adrenérgicos nos nós SA e AV (Fig. 18.11). O nó AV é mais sensível do que o nó SA aos efeitos dos antagonistas β_1. Os antagonistas β_1 afetam os potenciais de ação dos nós SA e AV através das seguintes ações: (1) diminuem a freqüência de despolarização da fase 4 e (2) prolongam a repolarização. A diminuição da freqüência da despolarização da fase 4 resulta em automaticidade diminuída, o que, por sua vez, reduz a demanda de oxigênio do miocárdio. A repolarização prolongada do nó AV aumenta o período refratário efetivo, diminuindo a incidência de reentrada.

Os antagonistas β_1 são os agentes mais freqüentemente utilizados no tratamento das arritmias supraventriculares e ventriculares precipitadas por estimulação simpática. Foi constatado que os antagonistas β-adrenérgicos reduzem a mortalidade após infarto do miocárdio, mesmo em pacientes com contra-indicações relativas para esse tratamento, como diabetes melito grave ou asma. Em virtude de seu amplo espectro de aplicações clínicas e registro estabelecido de segurança, os antagonistas β-adrenérgicos constituem os agentes antiarrítmicos mais úteis disponíveis no momento.

Existem várias gerações de antagonistas β, cada uma delas caracterizada por propriedades farmacológicas ligeiramente diferentes. Os antagonistas β de primeira geração, como o propranolol, são antagonistas β-adrenérgicos não-seletivos

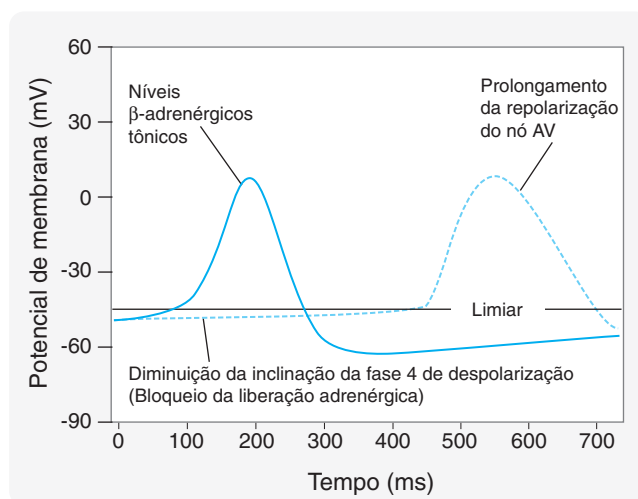



Fig. 18.11 Efeitos dos agentes antiarrítmicos de classe II sobre os potenciais de ação das células marcapasso. Os antiarrítmicos da classe II (antagonistas β) revertem a estimulação simpática tônica dos receptores β_1-adrenérgicos cardíacos. Ao bloquear os efeitos adrenérgicos dos potenciais de ação dos nós SA e AV, esses agentes diminuem a inclinação da despolarização da fase IV (particularmente importante no nó SA) e prolongam a repolarização (especialmente importante no nó AV). Esses agentes mostram-se úteis no tratamento das arritmias supraventriculares e ventriculares que são precipitadas por estimulação simpática.

que antagonizam os receptores tanto β_1-adrenérgicos quanto β_2-adrenérgicos. São amplamente utilizados no tratamento das taquiarritmias causadas por estimulação das catecolaminas durante o exercício físico ou o estresse emocional. Como o propranolol não prolonga a repolarização no tecido ventricular, pode ser utilizado em pacientes com síndrome do QT longo. Os agentes de segunda geração, incluindo **atenolol**, **metoprolol**, **acebutolol** e **bisoprolol**, são relativamente seletivos para os receptores β_1-adrenérgicos quando administrados em baixas doses. Os antagonistas β de terceira geração provocam vasodilatação, além de antagonismo dos receptores β_1. O **labetalol** e o **carvediol** induzem vasodilatação ao antagonizar a vasoconstrição mediada pelos receptores α-adrenérgicos, enquanto o **pindolol** é um agonista parcial nos receptores β_2-adrenérgicos.

As diferentes gerações de antagonistas β produzem graus variáveis de efeitos adversos. Três mecanismos gerais são responsáveis pelos efeitos adversos dos β-bloqueadores. Em primeiro lugar, o antagonismo nos receptores β_2-adrenérgicos provoca espasmo do músculo liso, resultando em broncoespasmo, extremidades frias e impotência. Esses efeitos são mais comumente causados pelos antagonistas β não-seletivos de primeira geração. Em segundo lugar, a exageração dos efeitos terapêuticos do antagonismo dos receptores β_1 pode levar a efeitos inotrópicos negativos excessivos, bloqueio cardíaco e bradicardia. Em terceiro lugar, a penetração do fármaco no SNC pode provocar insônia e depressão.

Agentes Antiarrítmicos de Classe III: Inibidores da Repolarização

Os agentes antiarrítmicos da classe III bloqueiam os canais de K^+. Dois tipos de corrente determinam a duração da fase do platô do potencial de ação cardíaco: as correntes de Ca^{2+} despolarizantes para dentro da célula e as correntes de K^+ hiperpolarizantes para fora da célula. Durante um potencial de ação normal, as correntes de K^+ hiperpolarizantes acabam dominando, com retorno do potencial de membrana para valores mais hiperpolarizados. As correntes de K^+ hiperpolarizantes diminuem a duração do platô, com retorno mais rápido do potencial de membrana a seu valor em repouso, enquanto as correntes de K^+ hiperpolarizantes menores aumentam a duração do platô e retardam o retorno do potencial de membrana para seu valor de repouso.

Quando ocorre bloqueio dos canais de K^+, uma corrente de K^+ hiperpolarizante menor é gerada. Por conseguinte, os bloqueadores dos canais de K^+ produzem uma fase de platô mais longa e prolongam a repolarização (Fig. 18.12). A capacidade dos bloqueadores dos canais de K^+ de aumentar a duração do platô é responsável tanto pelos seus usos farmacológicos quanto pelos seus efeitos adversos. No seu aspecto benéfico, o prolongamento da duração do platô aumenta o período refratário efetivo, o que, por sua vez, diminui a incidência de reentrada. No aspecto tóxico, o prolongamento da duração do platô aumenta a probabilidade de desenvolvimento de pós-despolarizações precoces e *torsades de pointes*. Com a exceção da amiodarona, os bloqueadores dos canais de K^+ também exibem a propriedade indesejável de "dependência de uso reverso": o prolongamento do potencial de ação é mais pronunciado em taxas lentas (indesejável) e menos pronunciado em taxas rápidas (desejável). Os bloqueadores dos canais de K^+ possuem pouco ou nenhum efeito sobre a fase ascendente ou a velocidade de condução do impulso.

A **ibutilida** é um agente de classe III que prolonga a repolarização através da inibição da corrente de K^+ retificadora tardia.

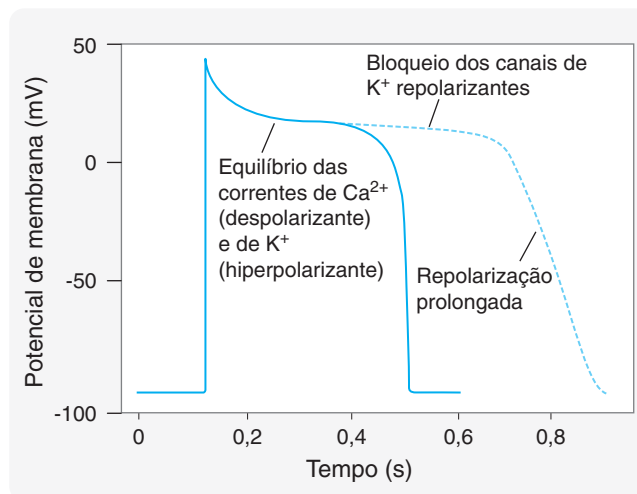



Fig. 18.12 Efeitos dos antiarrítmicos da classe III sobre o potencial de ação ventricular. Os antiarrítmicos da classe III (bloqueadores dos canais de K^+) diminuem a magnitude das correntes de K^+ de repolarização durante a fase II do potencial de ação e, portanto, prolongam a duração do potencial de ação. Esse prolongamento da fase de platô diminui a reentrada, mas também pode predispor às pós-despolarizações precoces.

Esse agente também intensifica a corrente de Na^+ lenta dirigida para dentro da célula, que prolonga ainda mais a repolarização. A ibutilida é utilizada para interromper a fibrilação e o *flutter* atriais, conforme exemplificado no caso da introdução. O principal efeito adverso da ibutilida resulta de seu prolongamento do intervalo QT; em conseqüência, pode ocorrer a arritmia grave denominada *torsades de pointes*, exigindo cardioversão elétrica (liberação de um choque elétrico para ressincronizar o coração) em quase 2% dos pacientes em uso do fármaco. Por esse motivo, o Dr. J foi rigorosamente monitorado por um cardiologista durante a infusão de ibutilida. Em geral, a ibutilida não é administrada a pacientes com síndrome de QT longo preexistente.

A **dofetilida** é um agente de classe III apenas disponível por via oral. Inibe exclusivamente o componente rápido da corrente retificadora de K^+ tardia e não exerce nenhum efeito sobre a corrente de Na^+ para dentro da célula. A dofetilida aumenta a duração do potencial de ação e prolonga o intervalo QT de forma dependente da dose. Devido a seu potencial de induzir arritmias ventriculares, a dofetilida é reservada para pacientes com fibrilação atrial e/ou *flutter* atrial altamente sintomáticos. A dofetilida é utilizada na cardioversão da fibrilação atrial e *flutter* atrial em ritmo sinusal normal e mostra-se efetiva na manutenção do ritmo sinusal nesses pacientes após cardioversão. Como não tem nenhum efeito inotrópico negativo, a dofetilida pode ser utilizada em pacientes com depressão da função de ejeção. À semelhança da ibutilida, o principal efeito adverso da dofetilida consiste em *torsades de pointes*, que ocorrem em 1 a 3% dos pacientes em uso do fármaco. Como a dofetilida é excretada pelos rins, é preciso reduzir a dose do fármaco em pacientes com disfunção renal, com base na depuração da creatinina.

O **sotalol** é um agente antiarrítmico misto das classes II e III. Esse fármaco antagoniza não-seletivamente os receptores β-adrenérgicos (ação de classe II) e também aumenta a duração do potencial de ação ao bloquear os canais de K^+ (ação da classe III). O sotalol existe em duas formas isoméricas, os isômeros

l e *d*. Enquanto as duas formas isoméricas são eqüipotentes no bloqueio dos canais de K^+, a forma *l* é um antagonista β mais potente. O sotalol é utilizado no tratamento das arritmias ventriculares graves, particularmente em pacientes que não conseguem tolerar os efeitos colaterais da amiodarona. O sotalol também é utilizado na prevenção do *flutter* ou da fibrilação atriais recorrentes e, portanto, na manutenção do ritmo sinusal normal. A exemplo de outros antagonistas β, o sotalol pode causar fadiga e bradicardia; e, à semelhança de outros agentes antiarrítmicos da classe III, pode induzir *torsades de pointes*.

O **bretílio** atua como agente anti-hipertensivo e como agente antiarrítmico da classe III. À semelhança da guanetidina (ver Cap. 9), o bretílio concentra-se nas terminações dos neurônios simpáticos, causando a liberação inicial de norepinefrina; todavia, a seguir, inibe a liberação adicional de norepinefrina. Com efeito, o bretílio efetua uma "simpatectomia química" e, portanto, exerce um efeito anti-hipertensivo. O bretílio também aumenta a duração do potencial de ação nas células cardíacas normais e isquêmicas. Os locais de atividade antiarrítmica consistem principalmente nas fibras de Purkinje e, secundariamente, nos miócitos ventriculares; não exerce nenhum efeito sobre o tecido atrial. O bretílio só está indicado para pacientes com taquicardia ventricular recorrente ou fibrilação após fracasso da lidocaína e das medidas de desfibrilação. Devido a seus efeitos simpaticolíticos, o bretílio pode causar hipotensão pronunciada.

A **amiodarona** é principalmente um agente antiarrítmico de classe III, mas também atua como antiarrítmico da classe I, classe II e classe IV. A capacidade da amiodarona de exercer essa diversidade de efeitos pode ser explicada pelo seu mecanismo de ação: *alteração da membrana lipídica na qual se localizam os canais iônicos e os receptores*. Em todos os tecidos cardíacos, a amiodarona aumenta o período refratário efetivo através do bloqueio dos canais de K^+ responsáveis pela repolarização; esse prolongamento da duração do potencial de ação diminui a reentrada. Como potente agente de classe I, a amiodarona bloqueia os canais de Na^+ e, portanto, diminui a freqüência de disparo nas células marcapasso; exibe bloqueio dos canais de Na^+ dependente do uso através de sua ligação preferencial aos canais que estão na conformação inativada. A amiodarona exerce atividade antiarrítmica de classe II através do antagonismo não-competitivo dos receptores α-adrenérgicos e β-adrenérgicos. Por fim, como um bloqueador dos canais de Ca^{2+} (classe IV), a amiodarona pode causar bloqueio significativo do nó AV e bradicardia, embora, felizmente, o seu uso esteja associado a uma incidência relativamente baixa de *torsades de pointes*.

Nesses últimos anos, os resultados de diversos estudos clínicos foram responsáveis pelo aumento da popularidade da amiodarona, que era um agente utilizado como último recurso e tornou-se um fármaco de uso freqüente no tratamento das arritmias. A gravidade da arritmia é que determina a dose de amiodarona. Como apresenta toxicidade significativa em altas doses, a amiodarona só é administrada em dose integral em pacientes com taquicardia ou fibrilação ventriculares hemodinamicamente instáveis após fracasso de outros agentes antiarrítmicos. Entretanto, em doses reduzidas, a amiodarona constitui um dos agentes mais efetivos na prevenção de arritmias ventriculares graves em pacientes com insuficiência cardíaca e/ou história de infarto do miocárdio recente. A amiodarona também é altamente efetiva na prevenção da fibrilação ou *flutter* atrial paroxístico recorrente, como no caso descrito na introdução.

O amplo espectro de ação da amiodarona é acompanhado de um conjunto de efeitos adversos graves quando o fármaco é utilizado por longos períodos ou em altas doses. Esses efeitos incluem complicações cardíacas, pulmonares, da tireóide, hepáticas, neurológicas e idiossincrásicas (Quadro 18.2). No coração, a amiodarona pode diminuir a função do nó AV ou do nó SA através do bloqueio dos canais de Ca^{2+}. Como antagonista α-adrenérgico, a amiodarona pode causar hipotensão. A amiodarona pode exercer um efeito inotrópico negativo ao inibir os receptores β-adrenérgicos, especialmente quando o fármaco é utilizado de modo crônico. Podem ocorrer complicações pulmonares graves em pacientes em uso de altas doses de amiodarona (400 mg ao dia). A mais temida de todas as complicações associadas ao uso de amiodarona é a pneumonite, que leva à fibrose pulmonar. Felizmente, essas complicações são raramente observadas em pacientes em uso de doses profiláticas (200 mg ao dia) para prevenção das arritmias ventriculares ou atriais. Em virtude de sua semelhança estrutural com a tiroxina, a amiodarona afeta o metabolismo dos hormônios da tireóide ao inibir a conversão periférica da tiroxina (T4) em triiodotironina (T3). Podem ocorrer hipertireoidismo ou hipotireoidismo em conseqüência dessa desregulação do metabolismo dos hormônios da tireóide (ver Cap. 26). Dez a 20% dos pacientes em uso de amiodarona apresentam uma elevação anormal das enzimas hepáticas, embora esse efeito seja reversível quando se diminui a dose do fármaco. Os sintomas neurológicos podem incluir neuropatia periférica, cefaléia, ataxia e tremores. Os pacientes tratados com amiodarona devem ser monitorados à procura de anormalidades da função pulmonar, tireóidea e hepática.

A amiodarona está contra-indicada para pacientes com choque cardiogênico, bloqueio cardíaco de segundo ou de terceiro grau ou disfunção grave do nó SA com bradicardia sinusal pronunciada ou síncope.

Agentes Antiarrítmicos de Classe IV: Bloqueadores dos Canais de Ca^{2+}

Os fármacos que bloqueiam os canais de Ca^{2+} cardíacos atuam preferencialmente nos *tecidos nodais SA e AV*, visto que esses tecidos marcapasso dependem das correntes de Ca^{2+} para a fase de despolarização do potencial de ação (Fig. 18.2). Em contrapartida, os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} exercem pouco efeito sobre os tecidos dependentes dos canais de Na^+ rápidos, como as fibras de Purkinje e o músculo atrial e ventricular. *A principal ação tera-*

QUADRO 18.2 Principais Efeitos Adversos da Amiodarona, Particularmente quando Administrada em Altas Doses

CATEGORIA	EFEITO COLATERAL
Cardiovascular	↓ Função do nó AV ou SA ↓ Contratilidade cardíaca Hipotensão
Pulmonar	Pneumonite, resultando em fibrose pulmonar
Tireóide	Hipertireoidismo ou hipotireoidismo
Hepático	Elevação das enzimas hepáticas
Neurológico	Neuropatia periférica, cefaléia, ataxia, tremores
Outros	Microdepósitos na córnea Disfunção testicular Pigmentação cutânea

pêutica dos antiarrítmicos de classe IV consiste em lentificar a ascensão do potencial de ação nas células do nó AV, resultando em diminuição da velocidade de condução através do nó AV (Fig. 18.13). Isso também bloqueia as arritmias de reentrada, em que o nó AV constitui parte do circuito de reentrada. Entretanto, no caso apresentado na introdução, o circuito de reentrada responsável pela fibrilação atrial foi isolado nos átrios. Esta é a razão pela qual o diltiazem, um bloqueador dos canais de Ca^{2+}, diminuiu a freqüência cardíaca do Dr. J, mas não modificou o ritmo cardíaco subjacente. (Consultar o Cap. 21 para uma discussão mais detalhada dos bloqueadores dos canais de Ca^{2+}).

Como diferentes tecidos expressam subtipos diferentes de canais de Ca^{2+}, e diferentes subclasses de bloqueadores dos canais de Ca^{2+} interagem preferencialmente com subtipos diferentes de canais de Ca^{2+}, os diversos bloqueadores dos canais de Ca^{2+} exercem efeitos diferenciais em diferentes tecidos. As diidropiridinas (como a **nifedipina**) exercem um efeito relativamente maior sobre a corrente de Ca^{2+} no *músculo liso vascular*, enquanto o **verapamil** e o **diltiazem** são mais efetivos nos *tecidos cardíacos*. O verapamil e o diltiazem são utilizados no tratamento de taquicardias supraventriculares paroxísticas de reentrada, visto que representam freqüentemente arritmias de reentrada que envolvem o nó AV. O verapamil e o diltiazem são *raramente* utilizados na taquicardia ventricular. Com efeito, as únicas indicações desses agentes nas arritmias ventriculares consistem na taquicardia do trato de efluxo ventricular direito idiopática e taquicardias fasciculares. O verapamil também é utilizado no tratamento da hipertensão e da angina vasoespástica (de Prinzmetal). Os agentes da classe IV podem provocar bloqueio nodal AV ao reduzir excessivamente a velocidade de condução. A administração de verapamil intravenoso a pacientes em uso de β-bloqueadores pode precipitar insuficiência cardíaca grave e levar a uma dissociação eletromecânica irreversível. O verapamil e o diltiazem aumentam os níveis plasmáticos de digoxina ao competir com este fármaco para a sua excreção renal.

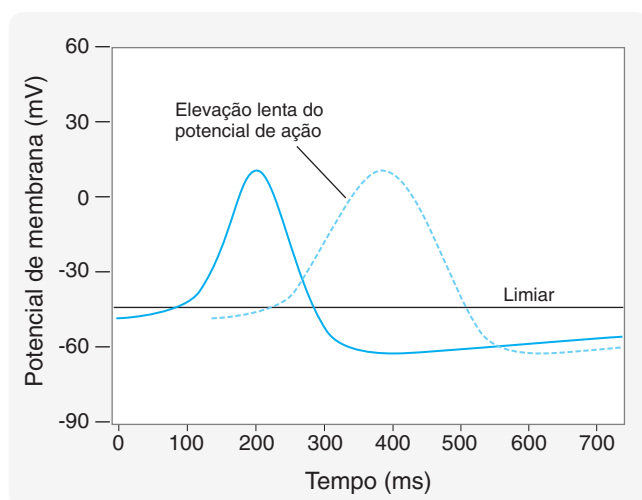



Fig. 18.13 Efeitos dos antiarrítmicos de classe IV sobre os potenciais de ação da célula marcapasso. Os antiarrítmicos da classe IV (bloqueadores dos canais de Ca^{2+}) diminuem a excitabilidade das células do nó SA e prolongam a condução do nó AV, primariamente ao lentificar a ascensão do potencial de ação no tecido nodal. Os agentes antiarrítmicos da classe IV mostram-se úteis no tratamento das arritmias que envolvem uma reentrada através do nó AV; entretanto, os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} em altas doses podem prolongar a condução do nó AV a ponto de resultar em bloqueio cardíaco.

Outros Agentes Antiarrítmicos

A **adenosina** e o **potássio**, apesar de não serem considerados agentes antiarrítmicos clássicos, possuem efeitos importantes sobre a eletrofisiologia cardíaca. A adenosina pode ser utilizada no tratamento das arritmias que envolvem a condução nodal AV aberrante. As concentrações fisiológicas de K^+ devem ser mantidas para prevenir arritmias. A **ranolazina** é um agente recentemente aprovado para o tratamento da angina estável crônica; seu mecanismo de ação parece envolver a inibição da corrente de Na^+ tardia.

Adenosina

O nucleosídio **adenosina** encontra-se naturalmente presente em todo o corpo. Através da estimulação da classe P1 de receptores purinérgicos, a adenosina abre um canal de K^+ acoplado à proteína G (I_{KACh}) e, portanto, inibe a condução nodal SA, atrial e nodal AV. O nó AV é mais sensível do que o nó SA aos efeitos da adenosina. A adenosina também inibe a potencialização da atividade dos canais de Ca^{2+} pelo cAMP e, portanto, suprime os potenciais de ação dependentes de Ca^{2+}. A adenosina, cuja meia-vida plasmática é de menos de 10 segundos, é freqüentemente utilizada como agente de primeira linha para conversão da taquicardia supraventricular paroxística de complexo estreito em ritmo sinusal normal. Para essa indicação, a adenosina mostra-se eficaz em 90% dos casos. Os efeitos adversos da adenosina são, em sua maioria, transitórios, incluindo cefaléia, rubor, dor torácica e inibição excessiva do nó AV ou do nó SA. A adenosina também pode causar broncoconstrição de até 30 minutos de duração em pacientes com asma. Em 65% dos pacientes, ocorre nova arritmia *transitória* no início da administração de adenosina.

Potássio

Tanto a hipocalemia quanto a hipercalemia podem ser arritmogênicas, e, por conseguinte, é preciso monitorar cuidadosamente os níveis plasmáticos de K^+. A hipocalemia pode causar pós-despolarizações precoces, pós-despolarizações tardias e batimentos ectópicos nas células não-marcapasso. A hipercalemia pode resultar em acentuada redução da velocidade de condução, visto que as concentrações extracelulares elevadas de K^+ diminuem E_K e, por conseguinte, despolarizam as membranas celulares. Os efeitos cardíacos potencialmente fatais da hipercalemia constituem a principal razão da instituição de diálise em pacientes com insuficiência renal.

O potássio é um agente antiarrítmico através de dois mecanismos. Em primeiro lugar, os níveis séricos de K^+ fora da faixa fisiológica (3,5–5 mM) podem constituir um importante fator na iniciação e manutenção das arritmias. A correção da hipocalemia ou da hipercalemia por si só pode ser suficiente para interromper algumas arritmias. Em segundo lugar, é possível utilizar concentrações séricas suprafisiológicas ou subfisiológicas de K^+ na tentativa de terminar as arritmias. Essa abordagem *raramente* é utilizada na prática clínica, visto que é difícil modificar os níveis de K^+ de modo confiável, e as alterações induzidas de modo exógeno nos níveis de K^+ são rapidamente corrigidas pelos mecanismos renais.

Ranolazina

Muitos pacientes com angina estável crônica apresentam dor torácica ao esforço, apesar da revascularização mecânica e do uso de antagonistas β-adrenérgicos ou bloqueadores dos canais

de cálcio. A **ranolazina** é um agente recentemente aprovado, que melhora a capacidade de atividade física e diminui os eventos anginosos em pacientes com angina estável crônica. Apesar de sua extensa avaliação, o mecanismo exato de ação da ranolazina permanece incerto. Os mecanismos sugeridos de ação incluem inibição da β-oxidação dos ácidos graxos dos miócitos cardíacos, inibição da corrente retificadora de K^+ tardia e inibição da corrente de Na^+ tardia. A inibição da β-oxidação dos ácidos graxos pode melhorar a utilização do ATP do miocárdio, enquanto a inibição da atividade dos canais de Na^+ pode reduzir a energia necessária para a repolarização do miocárdio.

Em geral, a ranolazina tem sido bem tolerada nos estudos clínicos conduzidos; os efeitos adversos mais comuns consistem em náusea, constipação e tontura. A ranolazina também prolonga o intervalo QT. Hoje em dia, o seu uso está aprovado para tratamento de segunda linha de pacientes com angina estável crônica.

Conclusão e Perspectivas Futuras

As arritmias cardíacas originam-se de defeitos na formação do impulso, de defeitos na condução do impulso ou de uma associação desses dois mecanismos. Como a ocorrência de alterações na condutância iônica leva a arritmias, os agentes antiarrítmicos atuam direta ou indiretamente para alterar os estados conformacionais dos canais iônicos e, assim, modificar a permeabilidade da membrana aos íons. A propriedade farmacológica do bloqueio dos canais iônicos dependente do uso permite que muitos agentes antiarrítmicos sejam direcionados preferencialmente para tecidos cardíacos enfermos, com base na eletrofisiologia alterada desses tecidos. Em geral, os antiarrítmicos da classe I bloqueiam os canais de Na^+; os antiarrítmicos da classe II (β-bloqueadores) inibem a estimulação simpática e, portanto, diminuem a automaticidade; os agentes da classe III bloqueiam os canais de K^+; e os agentes da classe IV bloqueiam os canais de Ca^{2+}. Apesar dos contínuos avanços nos fármacos antiarrítmicos, ainda continua o paradoxo de que os agentes antiarrítmicos podem gerar arritmias. Entretanto, o uso criterioso dos agentes antiarrítmicos pode reduzir a mortalidade em certas circunstâncias clínicas, e a personalização cuidadosa de um esquema farmacológico para o estado clínico de determinado paciente pode reduzir os efeitos adversos desses fármacos.

As novas orientações mais importantes na farmacologia do ritmo cardíaco envolvem a identificação de genes específicos para os canais iônicos no coração humano (Quadro 18.3). Na atualidade, são utilizados modelos animais para a maior parte da pesquisa de canais iônicos; comparativamente, pouco se sabe acerca da farmacologia clínica da expressão dos canais iônicos nos seres humanos. Com o estabelecimento completo da seqüência dos genomas murino e humano, os pesquisadores serão capazes de investigar a possibilidade de que produtos gênicos recém-identificados possam servir como alvos seletivos para novos agentes terapêuticos. A identificação da expressão gênica de canais iônicos nos vários tecidos do coração humano (nó SA, nó AV, vias de condução atrial, endocárdio, vias de condução ventricular etc.), tanto durante o desenvolvimento quanto em resposta à lesão, poderá fornecer novos alvos que, no momento atual, ainda não são conhecidos. Muitos dos genes provavelmente codificam canais que formam heteromultímeros, e existe a possibilidade da existência de muitas variantes genéticas dentro da população. Essa enorme complexidade provavelmente irá representar uma vantagem para o desenvolvimento de fármacos, visto que irá permitir o uso de estratégias mais específicas e personalizadas. Paralelamente, o desenvolvimento de computadores, estimuladores e desfibriladores implantáveis irá constituir uma estratégia alternativa na prevenção ou interrupção das arritmias.

QUADRO 18.3 Identidade Molecular das Correntes Iônicas Cardíacas Conhecidas

CORRENTE IÔNICA	PROTEÍNA DO CANAL
I_{Na}	$Na_v1{,}5$
$I_{Ca.L}$ (sensível à diidropiridina)	$Ca_v1{,}2$
$I_{Ca.T}$	$Ca_v3{,}1$
I_f	HCN2, HCN4
I_{to}	$K_v4{,}3$
I_{Ks}*	$K_v7{,}1$ (KvLQT1)
I_{Kr}	K_v11, HERG
I_{K1}	Kir2,1 (retificador internamente dirigido)
I_{KACh}	Kir3,1 + Kir3,4 (regulada pela proteína G)

*Coletivamente designada como I_K.

Leituras Sugeridas

Ackerman MJ, Clapham DE. Chapter 18: excitability and conduction. In: Chien KR, ed. *Molecular basis of cardiovascular disease*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. *(Resumo detalhado da excitabilidade e da condução cardíacas.)*

Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels—basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997;336:1575–1586. *(Revisão ampla dos canais iônicos.)*

Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation* 2006;113:2462–2472. *(Revisão recente da ranolazina.)*

Delacretaz E. Clinical practice. Supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2006;354:1039–1051. *(Discussão dos usos clínicos dos agentes antiarrítmicos no tratamento da taquicardia supraventricular.)*

Katz A. Mechanisms of disease: cardiac ion channels. *N Engl J Med* 1993;328:1244–1251. *(Base molecular das arritmias cardíacas.)*

Kowey PR, Marinchak RA, Rials SJ, et al. Classification and pharmacology of antiarrhythmic drugs. Am Heart J 2000;140:12–20. *(Sinopse das drogas antiarrítmicas.)*

Lilly L, ed. *Pathophysiology of heart disease: a collaborative project of medical students and faculty*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. *(Discussão detalhada da fisiopatologia das arritmias cardíacas.)*

Resumo Farmacológico — Capítulo 18 Farmacologia do Ritmo Cardíaco

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
ANTIARRÍTMICOS DA CLASSE IA ***Mecanismo — Bloqueio moderado dos canais de Na⁺ regulados por voltagem e bloqueio dos canais de K⁺ nos miócitos ventriculares (diminui a velocidade de ascensão da fase 0 e prolonga a repolarização) e células do nó SA (desloca o limiar para potenciais mais positivos e diminui a inclinação da despolarização da fase 4); a quinidina também bloqueia a liberação de acetilcolina do nervo vago (efeito vagolítico)***				
Quinidina	Conversão do *flutter* ou da fibrilação atriais e manutenção do ritmo sinusal normal Taquicardia supraventricular paroxística Contrações atriais ou ventriculares prematuras Ritmo juncional AV paroxístico ou taquicardia atrial ou ventricular	Torsades de pointes, *bloqueio AV completo, taquicardia ventricular, agranulocitose, trombocitopenia, hepatotoxicidade, crise de asma aguda, parada respiratória, angioedema, ocorrência rara de lúpus sistêmico* Fadiga, cefaléia, tontura, alargamento do complexo QRS e dos intervalos QT e PR, hipotensão, CVP, taquicardia, diarréia, cinchonismo	História de *torsades de pointes* ou prolongamento do intervalo QT Uso concomitante de fármacos que prolongam o intervalo QT Defeitos de condução	A co-administração de outros fármacos que reconhecidamente prolongam o intervalo QT (como tioridazina, ziprasidona) está contra-indicada A quinidina inibe a conversão da codeína em morfina, reduzindo, assim, o efeito analgésico da codeína Ocorre toxicidade da digoxina induzida pela quinidina em uma fração significativa de pacientes A amiodarona, o amprenavir, os antifúngicos azólicos, a cimetidina e o ritonavir aumentam os níveis de quinidina A co-administração de anticolinérgicos resulta em efeitos anticolinérgicos aditivos Deve-se utilizar um agente que diminui a velocidade de condução nodal AV (um bloqueador β-adrenérgico ou um bloqueador dos canais de Ca^{2+}), em associação com a quinidina para evitar uma resposta ventricular excessivamente rápida em pacientes com *flutter* atrial
Procainamida	SVP sintomáticas Taquicardia ventricular potencialmente fatal Manutenção do ritmo sinusal normal após conversão do *flutter* atrial Hipertermia maligna	*Iguais aos da quinidina, exceto pelo menor número de efeitos anticolinérgicos. Além disso, pode ocorrer uma síndrome semelhante ao lúpus após uso prolongado*	Iguais às da quinidina Outras contra-indicações incluem miastenia grave e lúpus eritematoso sistêmico	A co-administração de fármacos que reconhecidamente prolongam o intervalo QT está contra-indicada A procainamida não altera os níveis plasmáticos de digoxina Pode haver aceleração da freqüência ventricular devido aos efeitos vagolíticos sobre o nó AV; considerar o pré-tratamento com um glicosídio cardíaco Determinação basal e periódica de ANA e monitoração para o desenvolvimento de uma síndrome semelhante ao lúpus
Disopiramida	CVP Taquicardia ventricular Conversão da fibrilação atrial, *flutter* atrial e taquicardia atrial paroxística em ritmo sinusal normal	*Iguais aos da quinidina, exceto por efeitos anticolinérgicos mais profundos e menos efeitos GI*	Iguais às da quinidina	A co-administração de fármacos que reconhecidamente prolongam o intervalo QT está contra-indicada A rifampicina compromete a atividade antiarrítmica da disopiramida Pode haver aceleração da freqüência ventricular devido aos efeitos vagolíticos sobre o nó AV; considerar o pré-tratamento com um glicosídio cardíaco A disopiramida é comumente prescrita para pacientes que não conseguem tolerar a quinidina ou a procainamida
ANTIARRÍTMICOS DA CLASSE IB ***Mecanismo — Bloqueio dos canais de Na⁺ regulados por voltagem dependente do uso nos miócitos ventriculares (diminui a velocidade da fase 0 de ascensão); pode também encurtar a repolarização***				
Lidocaína **Mexiletina (análogo oral da lidocaína)**	Arritmias ventriculares no contexto do IM, manipulação cardíaca ou uso de glicosídios cardíacos Estado de mal epiléptico Anestesia local da pele ou das mucosas Dor, queimação ou prurido Neuralgia pós-herpética	*Convulsões, assistolia, bradicardia, parada cardíaca, arritmias novas ou agravamento de arritmias, depressão respiratória, anafilaxia, estado de mal asmático* Inquietação, estupor, tremor, hipotensão, visão turva ou dupla, zumbido	Síndrome de Stokes-Adams Síndrome de Wolff-Parkinson-sWhite Bloqueio SA, AV ou intraventricular grave As contra-indicações para bloqueio espinal ou epidural incluem: inflamação ou infecção na região da punção, septicemia, hipertensão grave, deformidades espinais, distúrbios neurológicos	Deve-se ajustar a dose de lidocaína e mexiletina quando esses fármacos são co-administrados com inibidores do citocromo P450 (como a cimetidina) ou indutores (como barbitúricos, fenitoína ou rifampicina) Em pacientes gravemente enfermos, as convulsões podem constituir o primeiro sinal de toxicidade A injeção intramuscular de lidocaína pode causar grande aumento nos níveis séricos de creatinocinase (CK)

Fenitoína	Convulsões tônico-clônicas generalizadas, estado de mal epiléptico, convulsões não-epilépticas Convulsões relacionadas com a eclampsia Neuralgia Arritmias ventriculares que não respondem à lidocaína ou à procainamida Arritmias induzidas por glicosídios cardíacos	*Agranulocitose, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia, hepatite, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica* Ataxia, confusão, fala arrastada, diplopia, nistagmo, hiperplasia gengival, náusea, vômitos, hirsutismo	Hipersensibilidade à hidantoína Bradicardia sinusal, bloqueio do nó SA, bloqueio AV de segundo ou de terceiro grau Síndrome de Stokes-Adams	A fenitoína interage com numerosos fármacos, devido a seu metabolismo hepático. A fenitoína é metabolizada pela 2C9/10 e pela 2C19 do citocromo P450. Outros fármacos metabolizados por essas enzimas podem aumentar as concentrações plasmáticas de fenitoína. A fenitoína também pode induzir várias enzimas do citocromo P450, como a 3A4, podendo resultar em aumento do metabolismo de contraceptivos orais e outros fármacos
ANTIARRÍTMICOS DA CLASSE IC ***Mecanismo — Bloqueio acentuado dos canais de Na^+ regulados por voltagem nos miócitos ventriculares (diminui a velocidade de ascensão da fase 0)***				
Encainida **Flecainida** **Moricizina** **Propafenona**	Taquicardia ventricular sustentada Taquicardia supraventricular paroxística, fibrilação atrial paroxística que não responde a outras medidas	*Parada cardíaca, insuficiência cardíaca, novas arritmias ou agravamento da arritmia, disfunção sinusal-nodal, acentuada diminuição da velocidade de condução, bloqueio da condução* Tontura, cefaléia, síncope, distúrbios visuais, dispnéia	Choque cardiogênico Bloqueio AV de segundo ou de terceiro grau, bloqueio do ramo direito com hemibloqueio esquerdo Efeitos pró-arrítmicos em pacientes com fibrilação ou *flutter* atriais	Associados a uma excessiva taxa de mortalidade e parada cardíaca não-fatal; uso restrito aos pacientes que não responderam a outras medidas Podem agravar as arritmias em pacientes com taquiarritmias ventriculares preexistentes e naqueles com história de infarto do miocárdio Podem aumentar o limiar marcapasso endocárdico agudo e crônico e suprimir os ritmos de escape ventricular Monitorar os níveis em pacientes com comprometimento hepático significativo
ANTIARRÍTMICOS DA CLASSE II: ANTAGONISTAS β-ADRENÉRGICOS ***Mecanismo — Antagonizam a estimulação simpática dos receptores β_1-adrenérgicos nas células dos nós SA e AV, diminuindo, assim, a inclinação da despolarização da fase IV (importante no nó SA) e prolongando a repolarização (importante no nó AV)***				
Propranolol **Atenolol** **Metoprolol** **Acebutolol** **Bisoprolol** **Labetalol** **Carvedilol** **Pindolol**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 9			
AGENTES ANTIARRÍTMICOS DA CLASSE III: INIBIDORES DA REPOLARIZAÇÃO ***Mecanismo — Bloqueiam os canais de K^+, resultando em platô mais longo do potencial de ação e em repolarização prolongada***				
Ibutilida	Conversão da fibrilação atrial ou do *flutter* atrial em ritmo sinusal normal	*Bloqueio AV, bradicardia, taquicardia ventricular sustentada, 2% desenvolvem* torsades de pointes, *exigindo cardioversão elétrica*	História de taquicardia ventricular polimórfica, como *torsades de pointes* Síndrome do QT longo preexistente	Os agentes antiarrítmicos da Classe IA e da Classe III podem aumentar o potencial de refratariedade prolongada Os fármacos que prolongam o intervalo QT (como anti-histamínicos, fenotiazinas e antidepressivos tricíclicos) aumentam o risco de arritmia Monitorar o intervalo QT durante a administração de ibutilida
Dofetilida	Conversão da fibrilação atrial ou do *flutter* atrial em ritmo sinusal normal Manutenção do ritmo sinusal normal em pacientes com fibrilação atrial ou *flutter* atrial sintomáticos	*Iguais aos da ibutilida*	Iguais às da ibutilida. Outras contra-indicações incluem pacientes com depuração de creatinina inferior a 20 mL/min	Apenas disponível por via oral Devido a seu potencial de induzir arritmias ventriculares, a dofetilida é reservada para pacientes com fibrilação atrial e/ou *flutter* atrial altamente sintomáticos Redução da dose em pacientes com disfunção renal

(*Continua*)

Resumo Farmacológico — **Capítulo 18 Farmacologia do Ritmo Cardíaco** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DO RECEPTOR DE GLUTAMATO ***Mecanismo — O felbamato inibe o sítio de ligação da glicina do complexo receptor NMDA-ionóforo, resultando em supressão da atividade convulsiva***				
Sotalol	Arritmias ventriculares potencialmente fatais Manutenção do ritmo sinusal normal em pacientes com fibrilação atrial ou *flutter* atrial sintomáticos	*Bradicardia,* torsades de pointes*, contrações ventriculares prematuras, fibrilação ventricular, taquicardia ventricular, bloqueio AV, insuficiência cardíaca, broncoespasmo* Dispnéia, dor torácica, fadiga	Disfunção sinusal-nodal grave, bradicardia sinusal, bloqueio AV de segundo ou de terceiro grau Síndrome do QT longo Choque cardiogênico, insuficiência cardíaca não controlada Asma	O sotalol é um agente antiarrítmico misto da classe II e da classe III que antagoniza não-seletivamente os receptores β-adrenérgicos e prolonga a duração do potencial de ação através do bloqueio dos canais de potássio Utilizado freqüentemente em pacientes que não conseguem tolerar os efeitos adversos da amiodarona Utilizar com cautela em pacientes com comprometimento da função renal ou com diabetes melito Evitar a co-administração com ziprasidona e esparfloxacino, que podem prolongar o intervalo QT
Bretílio	Arritmias ventriculares potencialmente fatais	*Arritmias cardíacas* Hipotensão ortostática pronunciada, bradicardia, tontura, ansiedade, aumento da temperatura corporal	Arritmias induzidas por digitálicos	Agente anti-hipertensivo e agente antiarrítmico da classe III
Amiodarona	Fibrilação ventricular recorrente, taquicardia ventricular instável Fibrilação atrial Arritmias supraventriculares	*Arritmias, assistolia, bradicardia, bloqueio cardíaco, insuficiência cardíaca, hipotensão, parada sinusal, neutropenia, pancitopenia, insuficiência hepática, toxicidade pulmonar grave (pneumonite, alveolite, fibrose), disfunção da tireóide* Fadiga, microdepósitos na córnea, pigmentação cutânea azul-acinzentada, fotossensibilidade	Pacientes em uso de ritonavir Doença grave do nó SA Bloqueio AV de segundo ou de terceiro grau Bradicardia com síncope	A formulação IV (Cordarone®) contém álcool benzílico, que tem causado respiração entrecortada e colapso cardiovascular (síndrome de esforço respiratório) em recém-nascidos A toxicidade pulmonar é mais comum com doses altas A co-administração de β-bloqueadores ou de bloqueadores dos canais de cálcio pode aumentar o risco de bradicardia sinusal, parada sinusal e bloqueio AV A co-administração de colestiramina aumenta a eliminação da amiodarona A co-administração de ciclosporina, digoxina, flecainida, lidocaína, fenitoína, procainamida, quinidina ou teofilina pode resultar em níveis aumentados desses fármacos A co-administração de fármacos que prolongam o intervalo QT, como disopiramida, tioridazina, fenotiazina, pimozida, quinidina, esparfloxacino ou antidepressivos tricíclicos, pode resultar em prolongamento do intervalo QT e induzir *torsades de pointes* A co-administração de fenitoína pode diminuir os níveis de amiodarona
AGENTES ANTIARRÍTMICOS DA CLASSE IV: BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO ***Mecanismo — Bloqueiam preferencialmente os canais de Ca^{2+} cardíacos; lentificam a ascensão do potencial de ação nos tecidos do nó SA e nó AV***				
Verapamil **Diltiazem**	Ver Resumo Farmacológico, Cap. 21			

ANTIARRÍTMICOS DA CLASSE IC				
Mecanismo — Bloqueio acentuado dos canais de Na^+ regulados por voltagem nos miócitos ventriculares (diminui a velocidade de ascensão da fase 0)				
Adenosina	Conversão da taquicardia supraventricular paroxística em ritmo sinusal normal	Rubor facial, broncoconstrição em pacientes com asma, pressão torácica, diaforese, inibição excessiva do nó SA ou AV	Bloqueio AV de segundo ou de terceiro grau Não utilizar a adenosina para a fibrilação atrial ou *flutter* atrial	Abre os canais de K^+ acoplados à proteína G e suprime o potencial de ação dependente do Ca^{2+}, inibindo, assim, a condução nodal SA, atrial e nodal AV A co-administração de carbamazepina pode aumentar o grau de bloqueio cardíaco Podem ocorrer arritmias transitórias no início da infusão de adenosina
Ranolazina	Angina de peito crônica	*Prolonga o intervalo QT, síncope, disfunção renal aguda* Obstipação, tontura, cefaléia	Uso concomitante de fármacos que prolongam o intervalo QT Síndrome do QT longo preexistente Uso concomitante de inibidores moderadamente potentes da 3A do citocromo P450 Disfunção hepática	Mecanismo de ação incerto — pode inibir a oxidação dos ácidos graxos, a corrente retificadora de potássio tardia ou a corrente de sódio tardia Freqüentemente utilizada em associação com β-bloqueadores, anlodipina ou nitratos em pacientes que não conseguiram uma resposta adequada a outros agentes antianginosos Evitar o uso concomitante de inibidores moderadamente potentes da 3A do citocromo P450 ou fármacos que prolongam o intervalo QT Evitar o uso em pacientes com comprometimento renal grave

19

Farmacologia da Contratilidade Cardíaca

Ehrin J. Armstrong e Thomas P. Rocco

Introdução
Caso
Fisiologia da Contração Cardíaca
  Anatomia dos Miócitos
  Contração dos Miócitos
  Regulação da Contratilidade
    A Bomba de Sódio e a Troca de Sódio–Cálcio
    Armazenamento e Liberação do Cálcio
    Sinalização do Receptor Adrenérgico e Ciclo do Cálcio
    Sensibilidade das Proteínas Contráteis ao Cálcio
Fisiopatologia
  Fisiopatologia Celular da Disfunção Contrátil
Classes e Agentes Farmacológicos
  Glicosídios Cardíacos
    Digoxina
    Digitoxina
  Agonistas dos Receptores β-Adrenérgicos
    Dopamina
    Dobutamina
    Epinefrina
    Norepinefrina
    Isoproterenol
  Inibidores da Fosfodiesterase (PDE)
  Agentes Sensibilizadores do Cálcio
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Em 1785, o Dr. William Withering descreveu os benefícios cardiovasculares de uma preparação obtida da dedaleira, também denominada digital. Ele utilizou essa preparação para tratar pacientes que sofriam de "hidropisia", uma afecção em que o acúmulo de líquido extravascular leva à dispnéia (dificuldade na respiração) e formação de edema periférico. Hoje em dia, esses sintomas são reconhecidos como manifestações características da **insuficiência cardíaca (IC)**, uma síndrome clínica mais comumente causada por disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE). Nessa afecção, o VE é incapaz de manter um volume sistólico adequado, apesar do volume de enchimento normal, e o volume diastólico final do VE aumenta na tentativa de preservar o volume sistólico. Todavia, acima de um determinado volume diastólico final, as pressões diastólicas do VE começam a aumentar, freqüentemente de modo precipitado. Esse aumento da pressão diastólica VE resulta em elevação da pressão atrial esquerda e pressão capilar pulmonar, as quais, por sua vez, levam à formação de edema pulmonar intersticial e alveolar e a um aumento da pressão cardíaca direita e arterial pulmonar. A pressão cardíaca direita elevada resulta em hipertensão venosa sistêmica e edema periférico.

O uso da digital pelo Dr. Withering pressagiou o uso atual da **digoxina**, um membro da família de glicosídios cardíacos, no tratamento de afecções em que ocorre comprometimento da contratilidade do miocárdio. Os glicosídios cardíacos são **agentes inotrópicos positivos**, definidos como *agentes que aumentam a força contrátil dos miócitos cardíacos*. Desde o advento da digital, a elucidação do mecanismo celular da contração cardíaca facilitou o desenvolvimento de outros agentes inotrópicos. Após proceder a uma revisão da fisiologia da contração cardíaca e da fisiopatologia celular da disfunção contrátil, este capítulo irá descrever quatro classes de fármacos inotrópicos positivos que já estão aprovados para uso ou que estão em fase de investigação em estudos clínicos. Pode-se encontrar uma discussão integrada das estratégias terapêuticas para a IC no Cap. 24.

■ Caso

GW, um homem de 68 anos de idade com disfunção sistólica e insuficiência cardíaca conhecidas, é internado com dispnéia e náusea. A história cardíaca do paciente é notável por dois infartos de miocárdio anteriores, dos quais o mais recente ocorreu há cerca de 2 anos. Desde o segundo infarto, o paciente apresentou uma limitação significativa na sua capacidade de atividade física. Um ecocardiograma bidimensional revela uma fração de ejeção do VE de 25% (normal: >55%) e insuficiência mitral moderada. GW tem sido tratado com aspirina, carvedilol (um antagonista β), captopril (um inibidor da enzima conversora de angiotensina), digoxina (um glicosídio cardíaco), furosemida (um diurético de alça) e espironolactona (um antagonista dos receptores de aldosterona). Foi também colocado um cardioversor-desfibrilador interno automático (CDIA) para evitar arritmias ventriculares sustentadas e morte cardíaca súbita.

O exame físico no departamento de emergência é notável pela pressão arterial de 90/50 mm Hg e freqüência cardíaca irregular de 120 batimentos por min. O eletrocardiograma indica que o ritmo cardíaco subjacente consiste em fibrilação atrial. Administra-se amiodarona (um antiarrítmico de classe III), e a freqüência cardíaca do paciente diminui para cerca de 80 batimentos/min. Os exames de laboratório revelam: Na^+ sérico de 148 mEq/L (normal: 135–145), uréia (BUN) de 56 mg/dL (normal: 7–19), K^+ de 2,9 mEq/L (normal: 3,5–5,1) e creatinina de 4,8 mg/dL (normal: 0,6–1,2). O nível sérico de digoxina é de 3,2 ng/mL (a concentração terapêutica é tipicamente de ~1 ng/mL).

Com base nesses achados, GW é admitido na unidade de terapia intensiva cardiológica. A dose de digoxina oral é suspensa, e administra-se K^+ por via intravenosa para aumentar a concentração sérica de potássio. Com base na gravidade dessa descompensação clínica, coloca-se um cateter na artéria pulmonar (AP) para monitorar as pressões cardíacas. O paciente também recebe dobutamina, e o carvedilol é suspenso. Após iniciar a dobutamina por via intravenosa, o débito urinário aumenta, e o paciente começa a sentir uma melhora sintomática. GW é monitorado durante 7 dias, e o nível de digoxina diminui para a faixa terapêutica.

QUESTÕES

- **1.** Por que GW está sendo tratado concomitantemente com um antagonista β e um agente inotrópico positivo (digoxina)?
- **2.** Qual o mecanismo de ação da digoxina?
- **3.** Qual a principal manifestação clínica de toxicidade da digoxina em GW?
- **4.** Que fatores (incluindo interações medicamentosas) contribuíram para a toxicidade da digoxina nesse paciente?
- **5.** Qual o mecanismo de ação da dobutamina?

FISIOLOGIA DA CONTRAÇÃO CARDÍACA

O coração é responsável por receber o sangue desoxigenado da periferia e propulsá-lo através da circulação pulmonar (onde a hemoglobina é reoxigenada) para distribuir finalmente esse sangue oxigenado nos tecidos periféricos. Para executar esta última tarefa, o ventrículo esquerdo precisa desenvolver uma tensão suficiente para superar a impedância à ejeção que reside na circulação periférica. A relação entre a tensão gerada durante a fase sistólica do ciclo cardíaco e a extensão do enchimento VE durante a diástole é designada como **estado contrátil** do miocárdio. Juntamente com a **pré-carga** (volume sangüíneo intraventricular), a **pós-carga** (a resistência contra a qual o ventrículo esquerdo ejeta) e a **freqüência cardíaca**, a contratilidade do miocárdio constitui um determinante primário do débito cardíaco. Embora o desempenho da bomba cardíaca em nível orgânico tenha sido objeto central de interesse dos fisiologistas cardíacos durante muitos anos, os mecanismos celulares e moleculares da contração cardíaca já estão, hoje em dia, bem elucidados.

ANATOMIA DOS MIÓCITOS

À semelhança do músculo esquelético, o músculo cardíaco contrai-se quando potenciais de ação despolarizam as membranas plasmáticas das células musculares cardíacas. O processo de **acoplamento excitação–contração (EC)**, em que os processos mecânicos intracelulares transduzem um sinal eletroquímico em força mecânica, envolve a seguinte cascata de eventos: abertura dos canais de cálcio regulados por voltagem, aumento do cálcio intracelular, ativação das proteínas contráteis e encurtamento dos elementos contráteis por interações actina–miosina.

A anatomia celular dos miócitos ventriculares está bem adaptada para a excitação e regulação da contração cardíaca (Fig. 19.1). Os componentes especializados do miócito ventricular incluem o sarcolema ou membrana plasmática do miócito; o retículo sarcoplasmático (RS), um grande sistema de membranas internas que circunda as miofibrilas; e as próprias miofibrilas. As miofibrilas são unidades semelhantes a cordões que contêm proteínas contráteis precisamente organizadas; a interação coordenada dessas proteínas é responsável pelo encurtamento físico do músculo cardíaco. Essas especializações anatômicas estão ilustradas nas Figs. 19.1 e 19.2 e encontram-se resumidas no Quadro 19.1.

CONTRAÇÃO DOS MIÓCITOS

O aumento do Ca^{2+} citosólico constitui a ligação entre excitação e contração. Durante o potencial de ação ventricular (ver Cap. 18), o influxo de Ca^{2+} através dos canais de Ca^{2+} de tipo L no sarcolema produz um aumento na concentração citosólica de Ca^{2+}. Esse "cálcio desencadeante" estimula o receptor de rianodina na membrana do RS, causando liberação do Ca^{2+} armazenado do RS para o citosol. Quando a concentração de Ca^{2+} no citoplasma atinge aproximadamente 10^{-5} M, o cálcio liga-se à troponina C e induz uma alteração de conformação na tropomiosina, que libera a proteína inibitória, a troponina I. Essa liberação de troponina I expõe um sítio de interação para a miosina no filamento de actina, e a ligação da miosina à actina inicia o ciclo de contração.

A Fig. 19.2 ilustra o ciclo através do qual as interações actina–miosina encurtam fisicamente o sarcômero. Cada filamento de miosina exibe cabeças flexíveis que se projetam e formam pontes cruzadas reversíveis com os filamentos de actina. A formação das pontes cruzadas de actina–miosina, a inclinação das cabeças de miosina em suas dobradiças flexíveis e o desprendimento das pontes cruzadas permitem ao filamento de miosina "deslizar" sobre o filamento de actina em ambas as direções, puxando, assim, as duas extremidades do sarcômero.

A função normal do ciclo de pontes cruzadas sarcoméricas depende criticamente do ATP. A atividade de ATP hidrolase (ATPase) da miosina fornece a energia empregada para impulsionar a contração e reajustar as proteínas contráteis, resultando em relaxamento. Se uma quantidade insuficiente de ATP estiver disponível para o ciclo de pontes cruzadas, a miosina e a actina permanecem "travadas" no estado associado, e o miocárdio é incapaz de relaxar. Essa dependência do ATP explica o impacto profundo da isquemia sobre a contração sistólica (o ciclo de contração é incapaz de prosseguir) e o relaxamento diastólico (a actina e a miosina não podem dissociar-se) do miocárdio.

A organização do sarcômero e o mecanismo físico da contração explicam a relação fundamental entre a força muscular e o desenvolvimento de tensão. O estiramento (comprimento) aumentado do músculo expõe sítios adicionais para a ligação do cálcio e a interação actina–miosina; o estiramento aumentado também propicia uma maior liberação de cálcio do RS. Esses eventos celulares fornecem a explicação mecânica da **lei de Frank–Starling**: *um aumento no volume diastólico final do ventrículo esquerdo leva a um aumento do volume sistólico ventricular durante a sístole*. O Cap. 24 descreve as implicações da lei Frank–Starling em nível orgânico de modo mais detalhado.

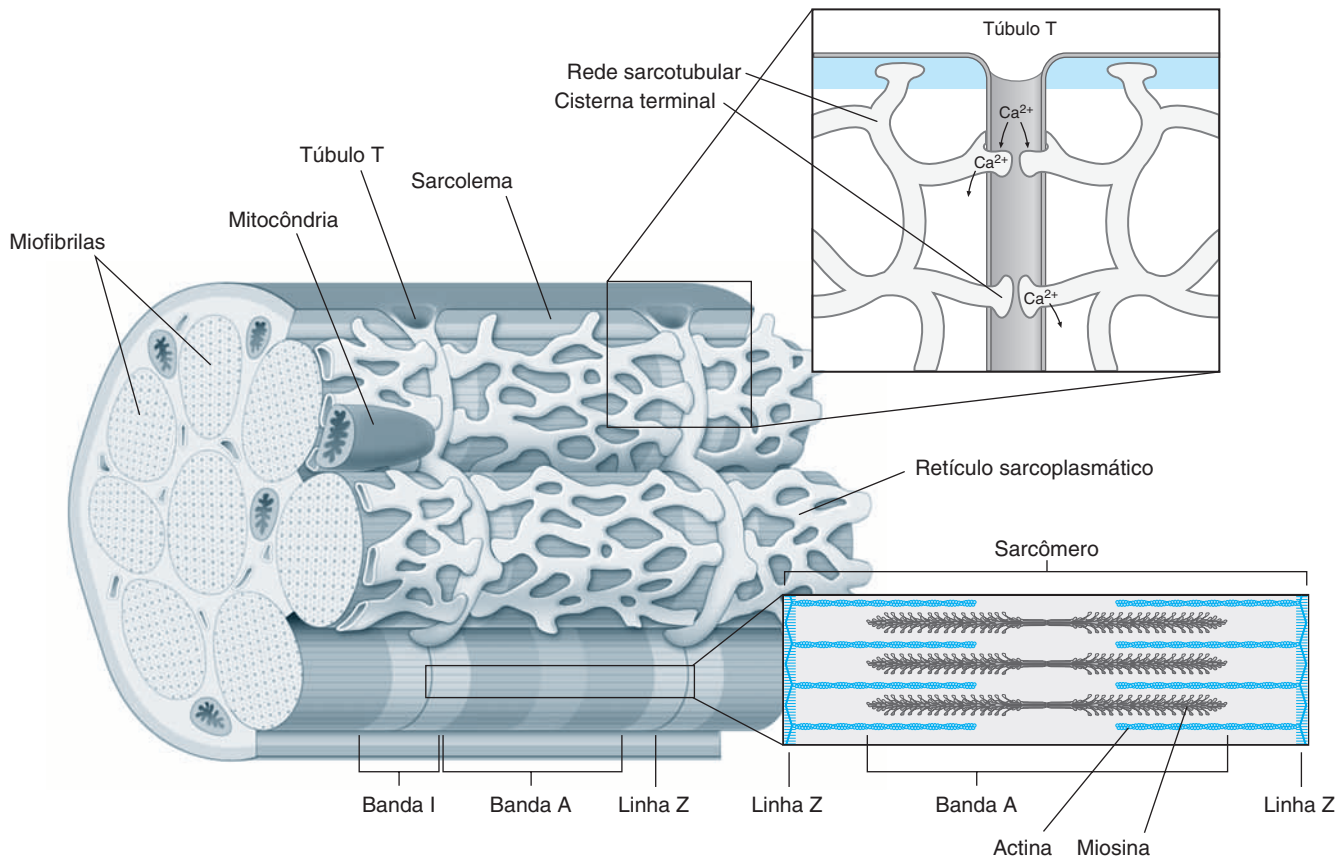



Fig. 19.1 Estrutura do miócito cardíaco. Cada miócito cardíaco contém miofibrilas e mitocôndrias circundadas por uma membrana plasmática especializada, denominada *sarcolema.* As invaginações do sarcolema, denominadas túbulos T, fornecem condutos para o influxo de Ca^{2+}. No interior da célula, um retículo sarcoplasmático extenso armazena o Ca^{2+} para uso durante a contração. O Ca^{2+} extracelular penetra através do sarcolema e dos túbulos T durante a fase 2 do potencial de ação. Esse Ca^{2+} desencadeante liga-se a canais na membrana do retículo sarcoplasmático, causando liberação de um grande reservatório do denominado Ca^{2+} de ativação no citosol. O aumento do Ca^{2+} citosólico inicia a contração das miofibrilas. O *sarcômero* é a unidade funcional da miofibrila. Cada sarcômero consiste em bandas interdigitadas de actina e miosina. Essas bandas formam estruturas distintas ao microscópio eletrônico. As bandas *A* correspondem a regiões de superposição da actina e miosina. As linhas *Z* demarcam as bordas de cada sarcômero. As bandas *I* estendem-se entre sarcômeros adjacentes e correspondem a regiões da actina sem superposição da miosina. Durante a contração do miócito cardíaco, as bandas *I* tornam-se mais curtas (isto é, as linhas *Z* aproximam-se uma da outra), porém as bandas *A* mantêm um comprimento constante.

REGULAÇÃO DA CONTRATILIDADE

O ciclo do cálcio e a contratilidade do miocárdio nos miócitos cardíacos são regulados por três mecanismos principais de controle. No sarcolema, o fluxo de cálcio é mediado por interações entre a bomba de sódio e o trocador de sódio–cálcio. No retículo sarcoplasmático, os canais e as bombas de cálcio regulam a extensão da liberação e recaptação de cálcio. As influências neuro-humorais, particularmente a via de sinalização β-adrenérgica, também modulam o ciclo do cálcio através desses canais e transportadores.

A Bomba de Sódio e a Troca de Sódio–Cálcio

No sarcolema, as três proteínas-chave envolvidas na regulação do cálcio são a Na^+/K^+-ATPase, daqui em diante designada como **bomba de sódio**, o **trocador de sódio–cálcio** e a cálcio–ATPase ou **bomba de cálcio** (Fig. 19.3). A atividade da bomba de sódio é crucial para manter tanto o potencial de membrana em repouso quanto os gradientes de concentração de sódio e de potássio através do sarcolema ($[Na^+]_{ext}$ = 145 mM, $[Na^+]_{int}$ = 15 mM, $[K^+]_{ext}$ = 5 mM, $[K^+]_{int}$ = 150 mM). A atividade da bomba de sódio está estreitamente ligada à concentração intracelular de cálcio através do trocador de sódio–cálcio; esse antiportador efetua a troca de sódio e de cálcio em ambas as direções através do sarcolema. A ocorrência de alterações na concentração de íons sódio ou cálcio no interior ou no exterior da célula afeta a direção e a magnitude da troca de sódio–cálcio. Em condições normais, a concentração intracelular baixa de sódio favorece o influxo de sódio e o efluxo de cálcio. Alguns fármacos fazem uso do acoplamento funcional entre a bomba de sódio e o trocador de sódio–cálcio para exercer seu efeito como agentes inotrópicos positivos. A **digoxina**, discutida no caso apresentado na introdução e descrita de modo detalhado adiante, é o protótipo do agente inotrópico que atua através da inibição da bomba de sódio. Uma bomba de cálcio no sarcolema também ajuda a manter a homeostasia do cálcio, expulsando ativamente o cálcio do citoplasma após a contração cardíaca. A presença de uma alta concentração de ATP favorece a remoção do cálcio (relaxamento), tanto diretamente, através da bomba de cálcio, quanto indiretamente, através da bomba de sódio.

Armazenamento e Liberação do Cálcio

Conforme descrito anteriormente, a sinalização do Ca^{2+} é de importância central tanto para a contração quanto para o relaxamento cardíacos. Assim, o miócito cardíaco possui sistemas

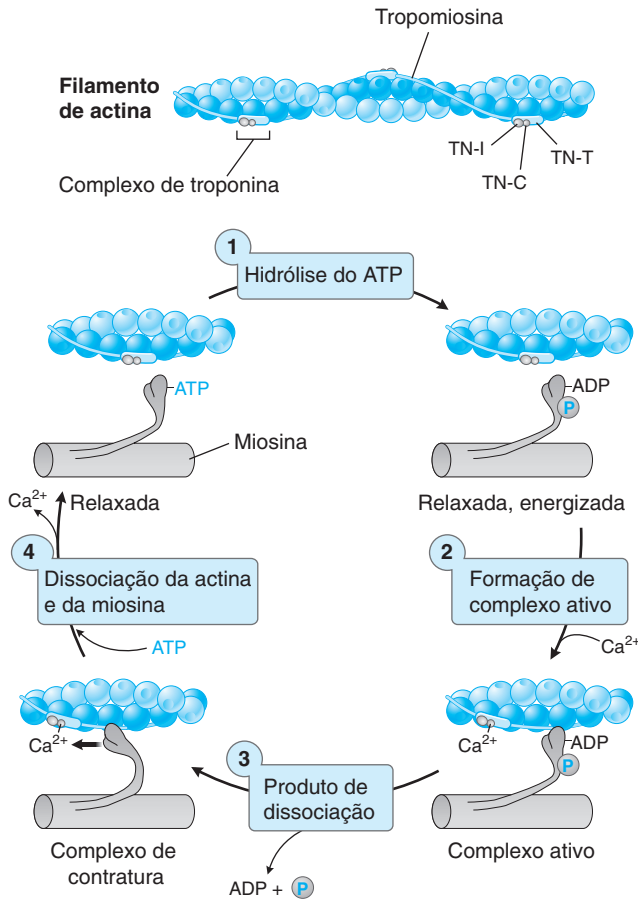



Fig. 19.2 Proteínas contráteis cardíacas e o ciclo de contração. Durante a contração, a miosina desloca-se ao longo dos filamentos de actina por um processo semelhante à catraca, resultando em encurtamento global do comprimento do sarcômero. Os filamentos de actina (**parte superior**) consistem em dois polímeros de actina enrolados um ao redor do outro, três proteínas troponina (TN-I, TN-C e TN-T) e tropomiosina. Na ausência de Ca^{2+}, a tropomiosina é orientada na actina, de modo que ela inibe a interação da actina com a miosina. O ciclo de contração, ilustrado no painel **inferior**, é um processo que ocorre em quatro etapas. 1. A contração do miócito cardíaco começa com a hidrólise do ATP a ADP pela miosina; essa reação energiza a cabeça da miosina. 2. O Ca^{2+} liberado do retículo sarcoplasmático liga-se à TN-C; essa reação produz uma mudança na conformação da tropomiosina que permite à miosina formar um complexo ativo com a actina. 3. A dissociação do ADP da miosina permite a inclinação da cabeça da miosina; essa inclinação aproxima ainda mais as linhas *Z* e, portanto, encurta a banda *I* (*não ilustrada*). Esse estado contraído é freqüentemente designado como *complexo de contratura*, visto que o músculo irá permanecer em um estado contraído, a não ser que haja disponibilidade suficiente de ATP para deslocar a cabeça da miosina da actina. 4. A ligação de uma nova molécula de ATP à miosina permite a dissociação do complexo de actina–miosina. O Ca^{2+} também se dissocia da TN-C, e o ciclo de contração é então repetido.

bem desenvolvidos para regular o fluxo de Ca^{2+} durante o ciclo cardíaco. No RS, o canal de liberação de cálcio (**receptor de rianodina**) e a bomba de cálcio (cálcio ATPase do retículo sarcoendoplasmático, **SERCA**) são críticos para a regulação da contratilidade (Fig. 19.3). A contração apropriada requer que a liberação de Ca^{2+} no citoplasma seja adequada para estimular a contração, e que a recaptação de Ca^{2+} no RS também seja suficiente para permitir o relaxamento e a reposição das reservas de cálcio. As concentrações citoplasmáticas de cálcio e de ATP regulam a atividade tanto do receptor de rianodina quanto da SERCA.

Conforme assinalado anteriormente, o cálcio desencadeante abre o receptor de rianodina. A concentração citoplasmática de cálcio está diretamente relacionada com o número de receptores que se abrem. Existe também um mecanismo de segurança pelo qual a presença de níveis elevados de cálcio leva à formação do complexo cálcio–calmodulina: esse complexo inibe a liberação do cálcio ao diminuir o tempo de abertura do receptor de rianodina. O ATP em altas concentrações favorece a conformação aberta do canal e, portanto, facilita a liberação de cálcio do RS no citosol.

Além da abertura do receptor de rianodina, o cálcio citoplasmático também estimula a SERCA, que bombeia o cálcio de volta ao RS. Essa bomba proporciona outro mecanismo de controle para impedir um ciclo de retroalimentação positiva que poderia causar depleção irreversível de cálcio do RS. À medida que a bomba de cálcio efetua a reposição do RS, a taxa de recaptação de SERCA diminui, devido ao declínio na concentração citoplasmática de cálcio. O ATP também favorece a atividade da SERCA; por outro lado, a presença de concentração diminuída de ATP compromete a recaptação de cálcio. Esse último mecanismo é responsável pela diminuição da taxa e a extensão do relaxamento diastólico no miocárdio isquêmico.

Um terceiro mediador da atividade da SERCA é a **fosfolamban**, uma proteína da membrana do RS que inibe a SERCA. A presença de altos níveis de **cAMP** intracelular estimula a **proteinocinase A** a fosforilar a fosfolamban, que reverte a inibição exercida sobre a SERCA (Fig. 19.3). Por conseguinte, a fosfolamban controla a taxa de relaxamento ao regular a recaptação de cálcio no RS: a fosfolamban não-fosforilada diminui o relaxamento, enquanto a fosfolamban fosforilada o acelera.

Sinalização do Receptor Adrenérgico e Ciclo do Cálcio

A estimulação dos receptores β_1-adrenérgicos sustenta o desempenho cardíaco de diversas maneiras. Em primeiro lugar, os agonistas dos receptores β aumentam a entrada de Ca^{2+} mediada pelos receptores β-adrenérgicos durante a sístole; a entrada aumentada de Ca^{2+} aumenta o encurtamento fracional do músculo cardíaco durante a contração. Esse **efeito inotrópico positivo** resulta em maior volume sistólico para qualquer volume diastólico final. Os agonistas β também exercem um **efeito cronotrópico positivo**, aumentando a freqüência cardíaca de modo relativamente linear, dependente da dose. O efeito final dessas ações inotrópicas e cronotrópicas consiste em aumentar o débito cardíaco:

$$\text{Débito Cardíaco (DC)} = \text{Freqüência Cardíaca (FC)} \times \text{Volume Sistólico (VS)} \qquad \text{Equação 19.1}$$

onde *DC* é o débito cardíaco, *FC* é a freqüência cardíaca e *VS*, o volume sistólico. Um terceiro mecanismo pelo qual os agonistas β sustentam o desempenho cardíaco, apesar de ser menos amplamente reconhecido, consiste em aumentar a taxa e a extensão do relaxamento diastólico (algumas vezes denominado **efeito lusitrópico positivo**). Trata-se de um efeito permissivo crítico da estimulação dos receptores β_1, visto que facilita a manutenção do enchimento adequado do VE (isto é, preservação do volume diastólico final do VE), a despeito da redução do tempo de enchimento diastólico que ocorre com o aumento da freqüência cardíaca.

Na circulação periférica, os efeitos da estimulação simpática são mais complexos. A ativação dos receptores β_2 periféricos dilata o músculo liso vascular, enquanto a estimulação dos receptores α_1 provoca constrição do músculo liso vascular.

QUADRO 19.1 Anatomia Funcional da Contração dos Miócitos Cardíacos

Sarcolema	
Túbulos T	Invaginações do sarcolema, que facilitam o fluxo de íons através da membrana celular
Canais de Ca^{2+} do tipo L regulados por voltagem	Medeiam o influxo de íons de Ca^{2+} desencadeantes quando o sarcolema está despolarizado
Retículo Sarcoplasmático (RS)	
Canais de liberação de Ca^{2+}	Estimulados pelo Ca^{2+} desencadeante, liberam as reservas internas de Ca^{2+}
Bombas de Ca^{2+}-ATPase	Seqüestram o Ca^{2+} intracelular no RS para terminar a contração
Cisternas terminais	Sáculos em ramos distais do RS que armazenam Ca^{2+}
Miofibrila	
Sarcômero	Unidade contrátil básica da miofibrila
Miosina	Filamento espesso, que hidrolisa ATP para obtenção de energia
Actina	Filamento fino, que proporciona a base para a ligação da miosina
Tropomiosina	Enrola-se ao redor da actina, impedindo a ligação actina–miosina em repouso
Complexo de troponina:	Complexo de três proteínas que regulam a ligação da actina–miosina:
Troponina T	Sustenta o complexo de troponina com a tropomiosina
Troponina I	Inibe a ligação da actina–miosina em repouso
Troponina C	Liga-se ao Ca^{2+}, deslocando a troponina I do sítio de ligação da actina–miosina

Por conseguinte, *a estimulação dos receptores β_2 tipicamente diminui a resistência vascular sistêmica (RVS) e a pós-carga, enquanto a estimulação dos receptores α_1 as aumenta*. Os receptores dopamínicos nas circulações esplâncnica e renal também modulam os vasos de resistência nesses leitos vasculares, conforme discutido adiante.

As ações cardioestimuladoras do sistema nervoso simpático são mediadas pela ativação de vários subtipos de receptores adrenérgicos localizados no coração e na vasculatura periférica. A estimulação desses **receptores acoplados à proteína G** induz alterações de conformação, que ativam a **adenilil ciclase** e, conseqüentemente, elevam os níveis intracelulares de cAMP (Fig. 19.4 e Quadro 19.2). Os níveis mais elevados de cAMP ativam a proteinocinase A, que fosforila múltiplos alvos na célula. Esses alvos incluem os canais de cálcio de tipo L no sarcolema e a fosfolamban na membrana do RS. Conforme já discutido, a fosforilação da fosfolamban libera a inibição exercida sobre a SERCA, permitindo que o cálcio seja bombeado do citosol novamente para o RS; esse processo constitui um dos mecanismos moleculares do aumento do relaxamento diastólico associado à estimulação dos receptores β_1-adrenérgicos.

Sensibilidade das Proteínas Contráteis ao Cálcio

Conforme assinalado anteriormente, a tensão desenvolvida pelos miócitos cardíacos durante a contração está diretamente relacionada com o comprimento das unidades sarcoméricas antes da contração. O aumento do estiramento dos sarcômeros expõe um maior número de sítios de ligação de cálcio na troponina C, propiciando a disponibilidade de um maior número de sítios para a formação de pontes cruzadas de actina–miosina e aumentando, assim, a *sensibilidade* das proteínas contráteis ao cálcio. Vários outros mecanismos também regulam a sensibilidade das proteínas contráteis. A fosforilação da troponina I pela proteinocinase A (um processo que, à semelhança da fosforilação da fosfolamban, depende dos níveis de cAMP) diminui a sensibilidade das proteínas contráteis ao cálcio. A expressão de várias isoformas das proteínas contráteis, particularmente a troponina T, também tem sido associada a uma alteração da sensibilidade ao cálcio. Os agentes farmacológicos que sensibilizam as proteínas contráteis ao cálcio estão em fase de pesquisa ativa.

FISIOPATOLOGIA

Numerosos processos mórbidos podem levar à disfunção ou morte dos miócitos, com conseqüente substituição do miocárdio por tecido fibroso e comprometimento da contratilidade. Nos Estados Unidos, a etiologia mais comum da disfunção contrátil é a coronariopatia (CP), que resulta em infarto do miocárdio; outras etiologias comuns da disfunção contrátil incluem a hipertensão sistêmica e a cardiopatia valvar. Em cada um dos estados mórbidos mencionados, ocorre disfunção dos miócitos cardíacos em conseqüência de um processo mórbido não-miocárdico. Uma causa menos comum de disfunção VE consiste em miocardiopatia idiopática, em que a principal anormalidade ocorre em nível do miócito cardíaco.

Independentemente da etiologia subjacente, a disfunção contrátil progressiva do miocárdio leva finalmente à síndrome de **IC sistólica**. Todavia, é importante assinalar que a IC pode ocorrer na ausência de disfunção contrátil. Por exemplo, vários estados mórbidos cardiovasculares comuns — como isquemia aguda do miocárdio e miocardiopatia restritiva — estão associados a anormalidades no relaxamento e/ou enchimento do VE, resultando em diminuição da complacência das câmaras e elevação da pressão diastólica VE. Essa elevação anormal da pressão intraven-

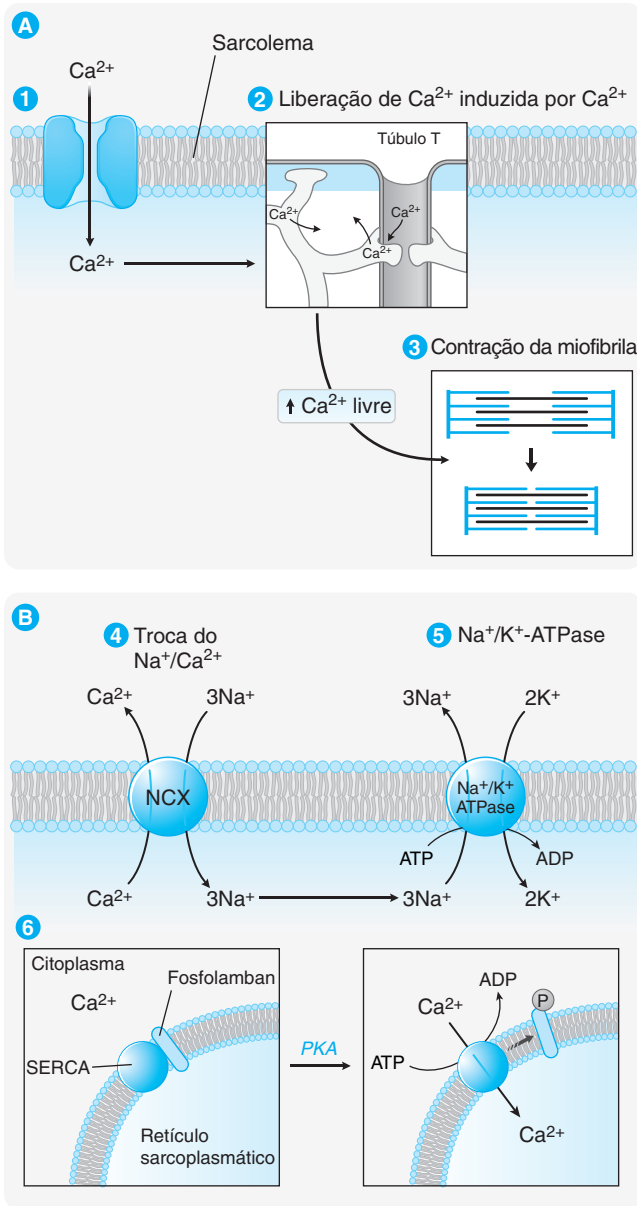



Fig. 19.3 Regulação do fluxo de Ca^{2+} no miócito cardíaco. A. Durante a contração: 1. O Ca^{2+} extracelular penetra no miócito cardíaco através dos canais de Ca^{2+} no sarcolema. 2. Esse Ca^{2+} desencadeante induz a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático para o citosol (a denominada liberação de Ca^{2+} induzida por Ca^{2+}). 3. O aumento do Ca^{2+} citosólico facilita a contração das miofibrilas. **B.** Durante o relaxamento: 4. O trocador de Na^+/Ca^{2+} (NCX) remove o Ca^{2+} do citosol, utilizando o gradiente de Na^+ como força impulsora. 5. A Na^+/K^+-ATPase mantém o gradiente de Na^+, mantendo, assim, o miócito cardíaco hiperpolarizado. 6. A Ca^{2+}-ATPase do retículo sarcoendoplasmático (SERCA) na membrana do retículo sarcoplasmático é tonicamente inibida pela fosfolamban. A fosforilação da fosfolamban pela proteinocinase A (PKA) retira a inibição da Ca^{2+}-ATPase, permitindo o seqüestro do Ca^{2+} citosólico no retículo sarcoplasmático.

Fig. 19.4 Regulação da contratilidade cardíaca por receptores β-adrenérgicos. Os receptores β-adrenérgicos aumentam a contratilidade dos miócitos cardíacos mas também intensificam o relaxamento. A ligação de um agonista endógeno ou exógeno aos receptores β_1-adrenérgicos na superfície dos miócitos cardíacos induz as proteínas Gα a ativar a adenilil ciclase, que por sua vez catalisa a conversão do ATP em cAMP. O cAMP ativa múltiplas proteinocinases, incluindo a proteinocinase A (PKA). A PKA fosforila e ativa os canais de Ca^{2+} do sarcolema, portanto, aumenta a contratilidade dos miócitos cardíacos. A PKA também fosforila a fosfolamban. A bomba de SERCA torna-se desinibida e bombeia o Ca^{2+} para o interior do retículo sarcoplasmático; a taxa aumentada de seqüestro de Ca^{2+} intensifica o relaxamento dos miócitos cardíacos. O cAMP é convertido em AMP pela fosfodiesterase, com conseqüente término das ações mediadas pelos receptores β_1-adrenérgicos. A fosfodiesterase é inibida pela anrinona, um fármaco que pode ser utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca.

tricular pode ocorrer até mesmo na presença de função sistólica normal, levando ao desenvolvimento de uma síndrome denominada **insuficiência cardíaca diastólica**. A patologia orgânica e o tratamento da IC são discutidos no modo detalhado no Cap. 24. Neste capítulo, enfocamos os aspectos celulares e moleculares mais proeminentes da função contrátil normal e anormal.

A manifestação clínica da IC reflete freqüentemente o impacto de sistemas neuro-humorais que são ativados por um débito cardíaco inadequado. Nos estágios avançados da doença, pode ser difícil estabelecer se as anormalidades celulares observadas nos miócitos cardíacos em falência refletem defeitos celulares primários ou uma resposta secundária a estímulos extracardíacos (como citocinas circulantes e peptídios neuroendócrinos). Todavia, as alterações celulares e moleculares no miocárdio em falência podem ser comparadas com os eventos da contração normal num esforço de obter uma visão do processo mecânico, e muitas dessas alterações continuam sendo áreas ativas de pesquisa. O estudo dessas alterações também deverá propiciar a identificação de novos alvos moleculares potenciais para intervenção farmacológica.

FISIOPATOLOGIA CELULAR DA DISFUNÇÃO CONTRÁTIL

Em nível celular, as alterações associadas à diminuição da contratilidade cardíaca consistem em desregulação da homeostasia

QUADRO 19.2 Efeitos do Aumento do cAMP Intracelular nas Células Cardíacas

Sarcolema	↑ Fosforilação do canal de Ca^{2+} regulado por voltagem → ↑ contratilidade, freqüência cardíaca e condução AV
	↑ Fosforilação da bomba de Na^+ → ↑ influxo de Ca^{2+} no citoplasma através da troca de Na^+/Ca^{2+}
Retículo sarcoplasmático	↑ Fosforilação da fosfolamban → ↑ captação e liberação de Ca^{2+}
Proteínas contráteis	↑ Fosforilação da troponina I → ↓ sensibilidade ao Ca^{2+}
Produção de energia	↑ Glicogenólise → ↑ disponibilidade de ATP

do cálcio, alterações na regulação e no padrão de expressão das proteínas contráteis e alterações nas vias de transdução de sinais dos receptores β-adrenérgicos (Fig. 19.5). Conforme assinalado anteriormente, algumas dessas alterações podem resultar de patologia local do miocárdio, enquanto outras provavelmente representam respostas a sinais hormonais e inflamatórios circulantes.

A homeostasia alterada do cálcio resulta em prolongamento do potencial de ação e do Ca^{2+} transitório associados a cada contração nos miócitos cardíacos em falência. Os mecanismos que aumentam a concentração citosólica de Ca^{2+} e que causam depleção das reservas de Ca^{2+} do RS incluem a redução da captação de Ca^{2+} do RS e aumento no número de trocadores de sódio–cálcio no sarcolema. Conforme descrito anteriormente, o seqüestro eficiente de cálcio pelo RS é essencial para o término da contração. Por conseguinte, a incapacidade do miócito de regular o cálcio intracelular compromete tanto a contração sistólica quanto o relaxamento diastólico.

As proteínas contráteis disfuncionais são produzidas por alterações na transcrição de vários genes nos miócitos cardíacos em falência. Os dados disponíveis sugerem que os miócitos entram em uma fase de crescimento mal-adaptativo, revertendo para a produção das isoformas fetais de algumas proteínas. Por exemplo, os miócitos em falência aumentam a expressão da isoforma fetal da troponina T, que é potencialmente uma proteína contrátil mais eficiente. Outras alterações das proteínas contráteis identificadas na insuficiência cardíaca incluem uma redução na fosforilação da troponina e diminuição da hidrólise do ATP pela miosina; cada uma dessas alterações resulta em uma taxa mais lenta do ciclo das pontes cruzadas. Além disso, a ativação da colagenase e das metaloproteinases da matriz pode romper a estrutura estromal que mantém a integridade estrutural e funcional do miocárdio.

A dessensibilização da via de sinalização receptor β-adrenérgico–proteína G–adenilil ciclase constitui o terceiro achado anormal principal nos miócitos cardíacos de pacientes com IC sistólica. Os miócitos em falência infra-regulam o número de receptores β-adrenérgicos expressos na superfície celular, possivelmente como resposta adaptativa à presença de estimulação neuro-hormonal aumentada. A estimulação simpática dos receptores remanescentes resulta em aumento do cAMP menor do que aquele que ocorreria na presença de um número normal de receptores. A redução da sinalização β-adrenérgica também pode refletir uma expressão aumentada da **cinase do receptor β-adrenérgico** (que fosforila e, portanto, inibe os receptores β-adrenérgicos) e da **proteína G inibitória ($G\alpha_i$)**. Outro elemento contribuinte para a redução da sinalização β-adrenérgica pode ser a **óxido nítrico sintase induzível (iNOS)**, cuja expressão está aumentada na IC. A resposta diminuída dos miócitos em falência à estimulação adrenérgica produz uma diminuição da fosforilação da fosfolamban, comprometendo a capacidade de captação de Ca^{2+} do RS. A diminuição dos níveis de cAMP também resulta em capacidade reduzida de produzir ATP e utilizá-lo. Em conjunto, o comprometimento da regulação do cálcio e a diminuição dos níveis de cAMP atenuam muitas das etapas da contração e do relaxamento dos miócitos cardíacos.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

As funções centrais do cálcio intracelular e do cAMP na contração dos miócitos cardíacos fornecem uma base para a classificação dos agentes inotrópicos. Os **glicosídios cardíacos** elevam a concentração intracelular de Ca^{2+} através da inibição da Na^+/K^+-ATPase (bomba de sódio) do sarcolema, enquanto os **agonistas β** e os **inibidores da fosfodiesterase** aumentam os níveis intracelulares de cAMP. Os **agentes sensibilizadores do cálcio**, uma classe de fármacos em pesquisa ativa, também são discutidos de modo sucinto.

GLICOSÍDIOS CARDÍACOS

Os glicosídios cardíacos incluem os derivados digitálicos, a **digoxina** e a **digitoxina** e agentes não-digitálicos, como a **ouabaína**. Os glicosídios são definidos por uma estrutura química comum que inclui um núcleo esteróide, um anel lactona não saturado e um ou mais resíduos de açúcar. Esse substrato estrutural comum constitui a base do mecanismo comum de ação desses agentes. Na prática clínica, a digoxina é o glicosídio cardíaco utilizado com mais freqüência e também o agente inotrópico mais largamente utilizado.

Digoxina

A **digoxina** é um inibidor seletivo da bomba de sódio da membrana plasmática (Fig. 19.6). Os miócitos cardíacos expostos à digoxina expulsam uma menor quantidade de sódio, resultando em elevação da concentração intracelular de sódio. Por sua vez, o aumento na concentração intracelular de sódio altera o equilíbrio do trocador de sódio–cálcio: o efluxo de cálcio diminui, devido à diminuição do gradiente para a entrada de sódio, enquanto o influxo de cálcio aumenta, devido ao aumento no gradiente de efluxo de sódio. O resultado final consiste em elevação da concentração intracelular de cálcio. Em resposta a essa elevação, o RS da célula tratada com digoxina seqüestra uma maior quantidade de cálcio. Quando a célula tratada com digoxina despolariza em resposta a um potencial de ação, existe uma maior quantidade de Ca^{2+} disponível para ligação da troponina C, e o desenvolvimento de tensão durante a contração é facilitado.

Além de seus efeitos sobre a contratilidade do miocárdio, a digoxina exerce efeitos autônomos através de sua ligação a bombas de sódio nas membranas plasmáticas dos neurônios no sistema nervoso central e sistema nervoso periférico. Esses efeitos consistem em inibição do efluxo nervoso simpático,

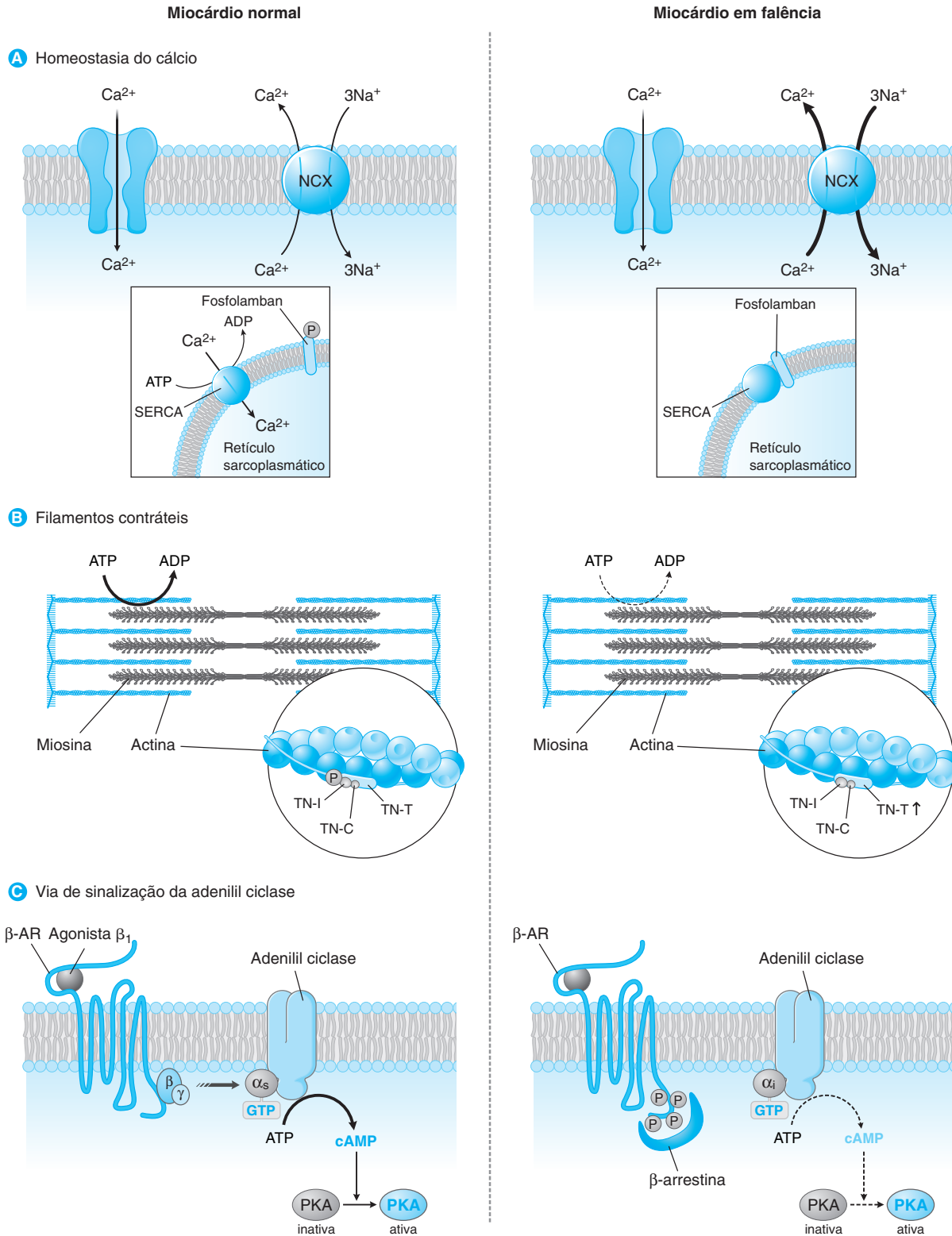



Fig. 19.5 Mecanismos celulares da fisiopatologia da contração. No miocárdio em falência, ocorrem perturbações na homeostasia do Ca^{2+}, nos elementos contráteis e na via de sinalização da adenilil ciclase. Em cada painel (*A*, *B* e *C*), o miocárdio normal é mostrado **à esquerda**, e o miocárdio em falência, **à direita**. **A.** No miocárdio normal, a homeostasia do Ca^{2+} é rigorosamente controlada pelos canais de Ca^{2+}, incluindo trocador de Na^+/Ca^{2+} (NCX) e a Ca^{2+}-ATPase (SERCA). A operação dessas vias permite o relaxamento do miocárdio durante a diástole. No miocárdio em falência, o Ca^{2+} diastólico permanece elevado, visto que a fosfolamban não é fosforilada e, portanto, inibe tonicamente a SERCA. Além disso, a expressão do NCX aumenta (*setas grandes*), de modo que o Ca^{2+} citosólico é removido do miócito cardíaco, em lugar de ser armazenado no retículo sarcoplasmático. **B.** No miocárdio normal, a fosforilação da troponina I (TN-I) expõe o sítio de interação da actina–miosina, e a miosina hidrolisa efetivamente o ATP durante cada ciclo de contração. No miocárdio em falência, ocorre diminuição da fosforilação da TN-I, resultando em ligação cruzada menos eficiente da actina–miosina. A miosina não hidrolisa o ATP de modo tão eficiente (*seta tracejada*), reduzindo ainda mais a eficiência de cada ciclo de contração. Ocorre também aumento da expressão da isoforma fetal da TN-T no miocárdio em falência, porém o significado dessa alteração é incerto. **C.** No miocárdio normal, os agonistas β-estimulam a formação de cAMP e a ativação subseqüente da proteinocinase A (PKA). No miocárdio em falência, a β-arrestina liga-se aos receptores β-adrenérgicos (β-AR) e inibe a sua atividade, resultando em diminuição da estimulação da adenilil ciclase (*setas tracejadas*). Ocorre também indução da expressão da isoforma de Gα inibitória, $G\alpha_i$ no miocárdio em falência.

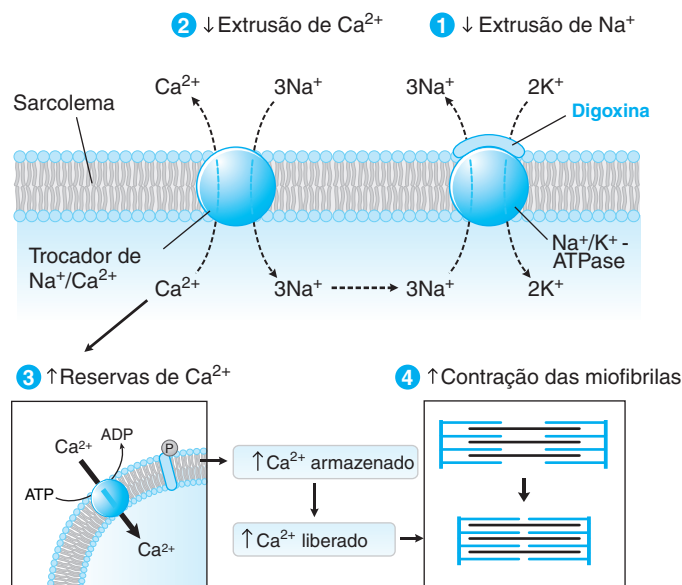



Fig. 19.6 Mecanismo inotrópico positivo da digoxina. 1. A digoxina liga-se à Na^+/K^+-ATPase, inibindo-a. A extrusão diminuída de Na^+ (*setas tracejadas*) leva a um aumento na concentração de Na^+. 2. O aumento do Na^+ intracelular diminui a força propulsora para o trocador de Na^+/Ca^{2+} (*setas tracejadas*), resultando em extrusão diminuída de Ca^{2+} do miócito cardíaco para o espaço extracelular e em concentração citosólica aumentada de Ca^{2+}. 3. A seguir, a quantidade aumentada de Ca^{2+} é bombeada pela SERCA Ca^{2+}-ATPase (*seta grande*) no retículo sarcoplasmático, criando um aumento efetivo de Ca^{2+}, disponível para liberação durante contrações subseqüentes. 4. Durante cada contração, a liberação aumentada de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático leva a um aumento da contração das miofibrilas e, portanto, a um aumento do inotropismo cardíaco.

sensibilização dos barorreceptores e aumento do tônus parassimpático (vagal). A digoxina também altera as propriedades eletrofisiológicas do coração através de uma ação direta sobre o sistema de condução cardíaca. Em doses terapêuticas, a digoxina diminui a automaticidade no nó AV, prolongando o período refratário efetivo do tecido nodal AV e diminuindo a velocidade de condução através do nó. Essas propriedades vagotônicas e eletrofisiológicas combinadas constituem a base para o uso da digoxina no tratamento de pacientes com fibrilação atrial e taxas rápidas de resposta ventricular; tanto a automaticidade diminuída do tecido nodal AV quanto a diminuição da velocidade de condução através do nó aumentam o grau de bloqueio AV e, por conseguinte, diminuem a taxa de resposta ventricular.

Ao contrário de seus efeitos sobre o nó AV, a digoxina intensifica a automaticidade do sistema de condução infranodal (His–Purkinje). Esses efeitos divergentes no nó AV e no sistema de His–Purkinje explicam o distúrbio eletrofisiológico característico do bloqueio completo com ritmo juncional ou de escape idioventricular acelerado (designado como fibrilação atrial "regularizada") em pacientes com toxicidade causada pela digoxina.

A digoxina possui uma *janela terapêutica estreita*, e a prevenção da toxicidade da digoxina depende de um conhecimento completo da farmacocinética desse agente (Quadro 19.3). A digoxina administrada por via oral possui uma biodisponibilidade de cerca de 75%. Uma minoria de pacientes apresenta uma flora intestinal que metaboliza a digoxina ao metabólito inativo, a diidrodigoxina. Nesses pacientes, é algumas vezes necessária a co-administração de antibióticos para descontaminar o intestino e, portanto, facilitar a absorção oral da digoxina.

A digoxina possui um grande volume de distribuição; o principal reservatório de ligação consiste em moléculas de Na^+/K^+-ATPase no músculo esquelético. Cerca de 70% do fármaco são excretados de modo inalterado pelos rins; o restante é excretado no intestino ou através do metabolismo hepático.

Vários aspectos específicos da farmacocinética da digoxina merecem ser enfatizados. A *doença renal crônica* diminui tanto o volume de distribuição quanto a depuração da digoxina, exigindo uma redução na dose de ataque e na dose de manutenção do fármaco (ver Cap. 3). A *hipocalemia* aumenta a localização da digoxina no miocárdio, visto que a redução do K^+ extracelular leva a um aumento da fosforilação da bomba de sódio, e a digoxina possui maior afinidade de ligação pela forma fosforilada da bomba do que pela forma desfosforilada. (Em contrapartida, o aumento do K^+ plasmático pode ajudar a aliviar os sintomas de toxicidade da digoxina, visto que promove a desfosforilação da bomba de sódio.)

A digoxina também *interage* com muitos fármacos. Essas interações podem ser divididas em interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas. As interações farmacodinâmicas incluem aquelas com antagonistas β-adrenérgicos, bloqueadores dos canais de Ca^{2+} e diuréticos perdedores de K^+. Os antagonistas β-adrenérgicos diminuem a condução do nó AV, e o uso combinado de antagonistas β e digoxina pode aumentar o risco de desenvolvimento de bloqueio AV de alto grau. Tanto os antagonistas β quanto os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} podem diminuir a contratilidade cardíaca e atenuar potencialmente os efeitos da digoxina. Os diuréticos perdedores de K^+ (por exemplo, furosemida) podem diminuir a concentração plasmática de potássio, o que pode aumentar a afinidade da digoxina pela Na^+/K^+-ATPase e, portanto, predispor à toxicidade da digoxina (ver anteriormente).

As interações farmacocinéticas podem resultar de alterações na absorção, no volume de distribuição ou na depuração renal da digoxina (Quadro 19.3). Muitos antibióticos, como a eritromicina, podem aumentar a absorção da digoxina, matando as bactérias entéricas que normalmente metabolizam uma fração significativa da digoxina administrada por via oral antes de sua absorção. A co-administração de digoxina com verapamil (um bloqueador dos canais de cálcio), quinidina (antiarrítmico da classe IA) ou amiodarona (um antiarrítmico da classe III) pode aumentar os níveis de digoxina, devido ao impacto desses fármacos sobre o volume de distribuição e/ou depuração renal da digoxina.

No caso descrito na introdução, múltiplos fatores provavelmente contribuíram para o aumento acentuado dos níveis séricos de digoxina do paciente. A taxa de filtração glomerular (TFG) estava reduzida (indicada pelos níveis elevados de creatinina), resultando em diminuição da depuração da digoxina. A administração de um diurético de alça provavelmente contribuiu para a redução da TFG. Essa diminuição da TFG poderia ter sido exacerbada pela co-administração de um inibidor da enzima conversora de angiotensina, através da interferência na auto-regulação da pressão hidrostática glomerular mediada pela angiotensina II. Em seu conjunto, esses fatores provavelmente contribuíram para a concentração sérica elevada de digoxina (3,2 ng/mL). Expressando esses fatos em valores, os efeitos tóxicos, como ectopia ventricular, começam a aparecer com concentrações de digoxina de 2–3 ng/mL.

O tratamento da toxicidade da digoxina baseia-se na normalização dos níveis plasmáticos de K^+ e na redução do potencial de arritmias ventriculares. Além disso, a toxicidade potencialmente alta da digoxina pode ser tratada com **anticorpos antidigoxina**. Esses anticorpos policlonais formam complexos 1:1

QUADRO 19.3 Farmacocinética da Digoxina

Biodisponibilidade oral	~75%
Início de ação (via intravenosa)	~30 minutos
Efeito máximo (via intravenosa)	1-5 horas
Meia-vida	36 horas
Eliminação	Excreção renal de ~90%, proporcional à TFG
Volume de distribuição	Grande (~640 L/70 kg): liga-se ao músculo esquelético

com a digoxina, que são rapidamente eliminados do organismo. Foi constatado que os fragmentos Fab desses anticorpos (isto é, a porção do anticorpo que interage com o antígeno) são menos imunogênicos do que a IgG antidigoxina e apresentam maior volume de distribuição, início mais rápido de ação e depuração aumentada, em comparação com a IgG intacta.

Intuitivamente, parece ser inadequado administrar digoxina (um agente inotrópico positivo) e o antagonista β-carvedilol (um agente inotrópico negativo) de modo concomitante. Entretanto, foi constatado que ambos os fármacos proporcionam um benefício para pacientes com IC. Sabe-se que os antagonistas β reduzem a taxa de mortalidade em 30% ou mais em pacientes com IC. (Foi postulado que esses antagonistas dos receptores anulam os efeitos cardiotóxicos da estimulação simpática crônica que pode ocorrer em pacientes com disfunção contrátil. Foi constatado que os antagonistas β produzem alterações na morfologia celular e na remodelagem das câmaras.) O mecanismo subjacente ao benefício da digoxina IC não está totalmente elucidado. Acredita-se que esteja relacionado com seu efeito positivo sobre a função contrátil e seus efeitos neuro-humorais. Essa questão é discutida de modo mais detalhado no Cap. 24.

Vários estudos clínicos randomizados de grande porte fornecem um quadro consistente da eficácia clínica e das limitações da digoxina. Esses estudos clínicos indicam que a interrupção da digoxina em pacientes com IC leva a um declínio do estado clínico, em comparação com pacientes que continuam tomando digoxina. Por exemplo, a interrupção da digoxina está associada a uma deterioração na capacidade de atividade física e a uma freqüência aumentada de hospitalização devido ao agravamento da insuficiência cardíaca. Entretanto, o uso de digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca não possui um impacto significativo sobre a sua sobrevida. Em resumo, embora não se tenha demonstrado que a digoxina possa melhorar a sobrevida, ela efetivamente diminui os sintomas, melhora o estado funcional e reduz a freqüência de hospitalização. Esses benefícios clínicos podem proporcionar uma melhora significativa na qualidade de vida dos pacientes com IC.

Com freqüência, a digoxina também é utilizada para controlar a freqüência ventricular em pacientes com fibrilação atrial de longa duração. Em virtude de seus efeitos bradicárdicos e inotrópicos combinados, a digoxina é um fármaco particularmente útil para pacientes com IC e fibrilação atrial.

Digitoxina

A **digitoxina** é uma preparação digitálica utilizada com menos freqüência e pode ser preferível à digoxina em circunstâncias clínicas selecionadas. A digitoxina é estruturalmente idêntica à digoxina, exceto pela presença (digoxina) ou ausência (digitoxina) de um grupo hidroxila na posição 12 do núcleo esteróide. Essa modificação estrutural torna a digitoxina menos hidrofílica do que a digoxina e altera significativamente a farmacocinética do fármaco. Em particular, a digitoxina é metabolizada e excretada primariamente pelo fígado; o fato de a sua depuração não depender de excreção renal torna a digitoxina uma alternativa apropriada da digoxina no tratamento de pacientes com IC que apresentam doença renal crônica. Entretanto, a digitoxina possui uma meia-vida muito longa (cerca de 7 dias) até mesmo em comparação com a meia-vida longa da digoxina (aproximadamente 36 horas).

AGONISTAS DOS RECEPTORES β-ADRENÉRGICOS

Os agonistas dos receptores β-adrenérgicos formam um grupo heterogêneo de fármacos que possuem especificidade diferencial para subtipos adrenérgicos. As formulações inaladas dessas medicações também são utilizadas com freqüência no tratamento da asma, conforme discutido no Cap. 46. No caso de todos esses fármacos, convém salientar que *a ativação diferencial dos subtipos de receptores é influenciada tanto pelo agente selecionado quanto pela dose administrada*. Por exemplo, a dopamina administrada em infusão lenta (2-5 μg/kg/min) exerce um efeito cardioestimulador global (produzido pelo aumento da contratilidade e diminuição da RVS), enquanto o mesmo fármaco infundido em maior velocidade (>10 μg/kg/min) tem um impacto global que está relacionado, em grande parte, à ativação dos receptores α_1. Por conseguinte, é preciso considerar os efeitos farmacodinâmicos do agente (ver Quadro 19.4) no contexto do perfil hemodinâmico global do paciente; isso freqüentemente exige a colocação de cateteres de monitoração hemodinâmica para quantificar as pressões de enchimento intracardíacas, a resistência vascular sistêmica e o débito cardíaco. Esta foi a razão pela qual, no caso descrito na introdução, os médicos de GW colocaram um cateter na AP antes de iniciar a infusão com dobutamina.

Em geral, o uso clínico dos agentes inotrópicos simpaticomiméticos é reservado para suporte a curto prazo da circulação em falência. Isso é atribuído ao perfil de efeitos adversos desses fármacos e às suas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Em geral, os agentes simpaticomiméticos que estimulam os receptores β-adrenérgicos do miocárdio compartilham o perfil de efeitos adversos de taquicardia, arritmia e aumento do consumo de oxigênio do miocárdio. Esses fármacos também induzem tolerância através da rápida infra-regulação dos receptores adrenérgicos na superfície das células dos órgãos-alvo. Além disso, as aminas simpaticomiméticas possuem baixa disponibilidade oral e são tipicamente administradas por infusão intravenosa contínua.

Dopamina

A **dopamina** (DA) é uma amina simpaticomimética endógena que atua como neurotransmissor; além disso, trata-se de um precursor biossintético da norepinefrina e da epinefrina (ver Cap. 9). A dopamina, quando administrada em baixas doses, exerce um efeito vasodilatador na periferia, estimulando os receptores dopaminérgicos D1 nos leitos vasculares renal e mesentérico. Essa dilatação vascular regional diminui a impedância para a ejeção ventricular esquerda (pós-carga). Quando administrada em doses intermediárias, a DA provoca vasodilatação mais disseminada e maior redução da resistência vascular sistêmica,

embora a dilatação preferencial dos leitos renal e mesentérico seja perdida nessa dose intermediária. A DA, quando utilizada nessas doses intermediárias, também ativa os receptores β_1, com conseqüente aumento da contratilidade e da freqüência cardíaca. Em doses mais altas, a ativação dos receptores α_1 predomina na periferia, resultando em vasoconstrição generalizada e aumento da pós-carga.

A dopamina deve ser administrada por via intravenosa, com estreita monitoração. É metabolizada rapidamente pela monoamina oxidase (MAO) e pela dopamina β-hidroxilase a metabólitos inativos, que são excretados pelo rim. Os pacientes tratados com dopamina e inibidores da MAO concomitantemente apresentam uma diminuição do metabolismo da dopamina; nesses indivíduos, a dopamina pode provocar taquicardia significativa, arritmia e aumento do consumo de oxigênio do miocárdio.

A despeito de sua complexa farmacologia, a DA tem ampla aplicação clínica em pacientes com sepse e anafilaxia, isto é, síndromes nas quais a vasodilatação periférica constitui um importante fator que contribui para a falência circulatória. Em certas ocasiões, a DA é utilizada em doses baixas e intermediárias em pacientes com choque cardiogênico ou IC. Todavia, o seu uso na insuficiência circulatória cardiogênica foi suplantado, em grande parte, por fármacos alternativos (como dobutamina e inibidores da fosfodiesterase), que possuem efeito vasodilatador mais previsível na periferia e/ou menos tendência a induzir taquicardia e arritmia ventricular.

Dobutamina

A **dobutamina** é uma amina simpaticomimética sintética que foi desenvolvida na tentativa de otimizar os benefícios hemodinâmicos globais da ativação dos receptores β-adrenérgicos em pacientes com insuficiência circulatória cardiogênica aguda. De modo geral, a dobutamina aproxima-se do perfil hemodinâmico desejável de um agonista β_1 "puro". Entretanto, esse perfil *não* resulta da ativação seletiva dos receptores β_1, mas deriva do fato de que a formulação clinicamente disponível é uma mistura racêmica de enantiômeros que possuem efeitos diferenciais sobre subtipos dos receptores adrenérgicos. Ambos os enantiômeros (+) e (–) estimulam os receptores β_1 e, em menor grau, os receptores β_2, porém o enantiômero (+) atua como antagonista α_1, enquanto o enantiômero (–) é um agonista α_1. Como a formulação clínica inclui ambos os enantiômeros, as respostas hemodinâmicas opostas produzidas por esses enantiômeros no receptor α_1 anulam-se efetivamente. O efeito global predominante é de agonista nos receptores β_1 cardíacos, com vasodilatação periférica moderada através da ação agonista nos receptores β_2 periféricos.

A dobutamina é administrada na forma de infusão intravenosa contínua e titulada para obter o efeito clínico desejado. A catecol-O-metiltransferase metaboliza rapidamente a dobutamina, de modo que a sua meia-vida circulante é de apenas cerca de 2,5 minutos. A exemplo de todas as aminas simpaticomiméticas com efeitos β-agonistas, a dopamina tem o potencial de induzir arritmias cardíacas. Na prática clínica, a taquicardia supraventricular e a arritmia ventricular de alto grau ocorrem menos freqüentemente com a dobutamina do que com a dopamina. Com base nessa constelação de efeitos clínicos, a dobutamina tornou-se o agente inotrópico simpaticomimético de escolha para pacientes com insuficiência circulatória cardiogênica aguda.

Epinefrina

A **epinefrina** (Epi) é um agonista adrenérgico não-seletivo que é liberado de modo endógeno pelas glândulas supra-renais para sustentar a circulação. A administração exógena de Epi estimula os receptores β_1, β_2, α_1 e α_2; o efeito final depende da dose. Em todos os níveis de dosagem, a Epi atua como potente agonista β_1, com efeitos inotrópicos, cronotrópicos e lusitrópicos positivos. A Epi em baixa dose estimula predominantemente os receptores β_2 periféricos, causando vasodilatação. Todavia, em doses mais altas, a estimulação dos receptores α_1 provoca vasoconstrição e aumento da pós-carga. Em virtude desses efeitos, a Epi em alta dose constitui um agente subótimo para pacientes com IC.

À semelhança de outros agonistas adrenérgicos, a epinefrina é primariamente administrada por via intravenosa, embora também possa ser administrada como agente inalado (para o tratamento da asma) ou por via subcutânea (para o tratamento da anafilaxia). A epinefrina é rapidamente metabolizada a metabólitos, que são excretados pelos rins. A epinefrina, quando administrada em altas doses, pode causar taquicardia e arritmias ventriculares potencialmente fatais.

A principal aplicação clínica da Epi consiste na reanimação da parada cardíaca, uma situação em que o objetivo imediato

QUADRO 19.4 Seletividade dos Receptores para Simpaticomiméticos

	TIPO DE RECEPTOR				
	α_1	α_2	β_1	β_2	D1
AGENTE	VASOCONSTRIÇÃO DOS VASOS PERIFÉRICOS	INIBIÇÃO PRÉ-SINÁPTICA NA SINAPSE NE	AUMENTO DA FREQÜÊNCIA CARDÍACA, CONTRATILIDADE, RELAXAMENTO DIASTÓLICO	VASODILATAÇÃO DOS VASOS PERIFÉRICOS	VASODILATAÇÃO DOS VASOS RENAIS EM BAIXAS DOSES
Dopamina	+		+ +	+ +	+ +
Dobutamina	+/–		+ +	+	
Epinefrina	+ +	+ +	+ +	+ +	
Norepinefrina	+ +	+ +	+ +		

do tratamento consiste em rápida restauração da função circulatória espontânea. Nessa situação clínica, os potentes efeitos inotrópicos e cronotrópicos da Epi suplantam a preocupação relativa a seus efeitos adversos vasomotores periféricos. As indicações não-cardiovasculares da Epi incluem alívio do broncoespasmo (através de relaxamento brônquico mediado por β_2), potencialização do efeito dos anestésicos locais (através de vasoconstrição local mediada por α_1) e tratamento das reações de hipersensibilidade alérgicas.

Norepinefrina

A **norepinefrina** (NE) é o neurotransmissor endógeno liberado nas terminações nervosas simpáticas. A NE é um poderoso agonista dos receptores β_1 e, portanto, sustenta o desempenho cardíaco tanto sistólico quanto diastólico. A NE também é um potente agonista dos receptores α_1 nos vasos periféricos, aumentando, portanto, a resistência vascular sistêmica. Durante a atividade física, a liberação de NE aumenta a freqüência e a contratilidade cardíacas, intensifica o relaxamento diastólico e sustenta a redistribuição do débito cardíaco longe dos leitos circulatórios não-críticos, através da vasoconstrição mediada por agonistas α_1.

A NE por via intravenosa é rapidamente metabolizada pelo fígado a metabólitos inativos. Em doses terapêuticas, a NE pode precipitar taquicardia, arritmias e aumento do consumo de oxigênio do miocárdio. Quando administrada a pacientes com disfunção contrátil, a NE tem tendência a causar taquicardias, envolvendo tanto o nó SA quanto locais ectópicos nos átrios e ventrículos. Além disso, a vasoconstrição periférica induzida pela NE aumenta a pós-carga, limitando, assim, o benefício inotrópico desse agente. O aumento da pós-carga ocorre mais freqüentemente em pacientes que já recrutaram respostas vasoconstritoras compensatórias (através de ativação simpático-adrenal e do sistema de renina-angiotensina–aldosterona). Todavia, a NE é freqüentemente utilizada para suporte hemodinâmico agudo em pacientes com choque distributivo (por exemplo, sepse por bactérias Gram-negativas), na ausência de cardiopatia subjacente.

Isoproterenol

O **isoproterenol** é um agonista β-adrenérgico sintético com seletividade relativa pelos receptores β_1. Os efeitos hemodinâmicos do isoproterenol caracterizam-se por uma resposta cronotrópica significativa. Os efeitos β_2 do isoproterenol podem causar vasodilatação periférica e hipotensão. O isoproterenol não deve ser administrado a pacientes com coronariopatia ativa, visto que pode agravar a isquemia. O isoproterenol é utilizado raramente, mas pode estar indicado para pacientes com bradicardia refratária que não responde à atropina. Além disso, pode ser também administrado no tratamento da *overdose* de antagonistas β.

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE (PDE)

À semelhança dos agonistas dos receptores β-adrenérgicos, os inibidores da fosfodiesterase (PDE) aumentam a contratilidade cardíaca, uma vez que elevam os níveis intracelulares de cAMP (Fig. 19.4). Os inibidores da PDE inibem a enzima que hidrolisa o cAMP, aumentando, assim, o cAMP intracelular e, indiretamente, a concentração intracelular de cálcio. Existem múltiplas isoformas da PDE, e cada uma delas está associada a uma via de transdução de sinais distinta. Os inibidores inespecíficos da PDE, como a **teofilina**, estão sendo estudados desde a década de 1960. A teofilina foi o primeiro inibidor da PDE a ser utilizado no tratamento da doença obstrutiva das vias aéreas (ver Cap. 46); entretanto, foi posteriormente observado que esse fármaco possui benefícios inotrópicos possíveis.

Apesar de o músculo cardíaco expressar múltiplas isoenzimas da PDE, foi constatado que a inibição seletiva da PDE3 possui efeitos cardiovasculares benéficos. Os inibidores relativamente seletivos da PDE3, a **inanrinona** e a **milrinona**, aumentam a contratilidade e a taxa e extensão do relaxamento diastólico. Os inibidores da PDE3 também possuem efeitos vasoativos importantes na circulação periférica. Essas ações periféricas ocorrem através de efeitos mediados pelo cAMP sobre o processamento do cálcio intracelular no músculo liso vascular, resultando em diminuição do tônus arterial e venoso. Na circulação arterial sistêmica, a vasodilatação resulta em diminuição da resistência vascular sistêmica (diminuição da pós-carga); na circulação venosa sistêmica, o aumento da capacitância venosa resulta em diminuição do retorno venoso para o coração (diminuição da pré-carga). A combinação do efeito inotrópico positivo e da dilatação arterial e venosa mista levou à designação dos inibidores da PDE como “inodilatadores.”

À semelhança dos agonistas β, os inibidores da PDE possuem utilidade clínica no suporte a curto prazo da falência grave da circulação. A aplicação disseminada da inanrinona tem sido limitada pelo efeito adverso de trombocitopenia clinicamente significativa, que ocorre em cerca de 10% dos pacientes. O desenvolvimento de formulações orais de milrinona levou a um enorme entusiasmo na comunidade cardiovascular. Infelizmente, os estudos clínicos realizados com a milrinona demonstraram um *aumento* estatisticamente significativo na taxa de mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca; o aumento ultrapassou 50% em pacientes com sintomas mais graves (NYHA Classe IV: sintomas em repouso). Embora os dados iniciais de estudos clínicos com um terceiro inibidor da PDE, a **vesnarinona**, tenham sugerido que esse fármaco pode ter um impacto favorável na sobrevida de pacientes com IC avançada, a revisão detalhada dos dados dos estudos clínicos completos também demonstrou um aumento da taxa de mortalidade no grupo que recebeu tratamento.

AGENTES SENSIBILIZADORES DO CÁLCIO

Os agentes sensibilizadores do cálcio, como a **levosimendana**, constituem uma nova classe de agentes inotrópicos positivos em fase de investigação como possíveis agentes terapêuticos. Os sensibilizadores do cálcio, que possuem as mesmas ações “inodilatadoras” dos inibidores da PDE, aumentam a contratilidade do miocárdio ao potencializar a sensibilidade da troponina C ao cálcio. Esse efeito potencializador aumenta a extensão das interações actina–miosina em qualquer concentração de cálcio intracelular, sem aumento considerável no consumo de oxigênio do miocárdio. Na circulação periférica, a levosimendana ativa os canais de K^+ sensíveis ao ATP, com conseqüente vasodilatação periférica. Os dados preliminares dos estudos clínicos realizados sugerem que a levosimendana melhora a hemodinâmica cardíaca na IC sistólica grave e pode reduzir a taxa de mortalidade a curto prazo. A levosimendana está disponível em muitos países, porém ainda não foi aprovada para uso nos Estados Unidos.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

O conhecimento das bases celulares e moleculares envolvidas na contração miocárdica propiciou diversas estratégias farma-

colágicas visando aumentar a contratilidade do miocárdio em pacientes com insuficiência cardíaca atribuível à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Através da inibição da bomba de sódio, a *digoxina* aumenta os níveis intracelulares de cálcio e, por conseguinte, aumenta a força de contração. Esse fármaco é, no momento atual, o único agente inotrópico oral largamente utilizado na prática clínica. Embora a digoxina não tenha nenhum impacto demonstrável sobre a taxa de mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca, ela ajuda a aliviar os sintomas e melhora a capacidade funcional. A digoxina também diminui a velocidade de condução do nó AV, um efeito útil no tratamento de pacientes com fibrilação atrial e taxas de resposta ventricular rápidas. Os *agonistas dos receptores β-adrenérgicos* — incluindo as aminas endógenas *dopamina, norepinefrina* e *epinefrina* e os agentes sintéticos, a *dobutamina* e o *isoproterenol* — atuam através da elevação do cAMP intracelular mediada pela proteína G, aumentando tanto a contratilidade do miocárdio quanto o relaxamento diastólico. Este último efeito permite o enchimento adequado do ventrículo esquerdo durante a diástole, a despeito do aumento da freqüência cardíaca, que é estimulado por esses agentes. Os agonistas β são administrados por via intravenosa; esses fármacos proporcionam um suporte hemodinâmico a curto prazo em pacientes com insuficiência circulatória cardiogênica. A utilidade a longo prazo desses agentes tem sido limitada pela ausência de uma formulação oral com biodisponibilidade aceitável e pelo seu perfil de efeitos adversos. *Os inibidores da PDE*, incluindo a *inanrinona* e a *milrinona*, atuam como agentes inotrópicos positivos e como dilatadores arteriais e venosos mistos, aumentando os níveis de AMP cíclico no coração e no músculo liso vascular. De modo semelhante, o aumento da mortalidade associado ao uso desses agentes a longo prazo restringiu o seu papel ao manejo a curto prazo da IC grave.

Novas classes de agentes farmacológicos cuja ação é aumentar a contratilidade do miocárdio estão em fase de investigação ativa. Esses agentes estão direcionados para uma variedade de alvos bioquímicos, incluindo os sistemas de sinalização que regulam a reabsorção de água (por exemplo, antagonistas dos receptores de vasopressina) e a síntese de proteínas contráteis (por exemplo, **neuregulinas cardíacas**). Estratégias alternativas visam preservar a contratilidade do miocárdio ao inibir os efeitos das citocinas pró-inflamatórias associadas à IC. Por exemplo, os **antagonistas do receptor de endotelina**, como a **tezosentana**, atenuam a progressão da disfunção VE e aumentam a sobrevida em modelos animais de IC. O inibidor da PDE, a vesnarinona, um agente inotrópico positivo que tem sido associado a uma taxa aumentada de mortalidade nos estudos clínicos conduzidos, está sendo atualmente examinado pelo seu potencial anticitocina. Por fim, os métodos de **terapia gênica** para aumentar a contratilidade incluem o fornecimento de genes com promotores cardíacos específicos, que alteram a produção de proteínas contráteis, canais e reguladores no coração. No momento atual, os candidatos mais promissores para terapia gênica incluem a bomba de cálcio do RS, a fosfolamban e a troponina I cardíaca.

■ *Leituras Sugeridas*

Gheorghiade M, Adams KF, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2004;109:2959–2964. (*Revisão da farmacologia clínica da digoxina*.)

Gheorghiade M, Teerlink JR, Mebazaa A. Pharmacology of new agents for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005;96:68G–73G. (*Descrição das propriedades de muitos agentes ainda em investigação para tratamento da insuficiência cardíaca aguda*.)

Lilly LS, ed. *Pathophysiology of heart disease*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. [*Excelente introdução à medicina cardiovascular: os Capítulos 1 (Estrutura e Função Cardíacas Básicas), 9 (Insuficiência Cardíaca) e 17 (Fármacos de Ação Cardiovascular) correlacionam a fisiologia, a fisiopatologia e a farmacologia da função contrátil*.]

Stevenson, LW. Clinical use of inotropic agents for heart failure: looking backward or forward. Part I: inotropic infusions during hospitalization. *Circulation* 2003;108:367–372. (*Uso clínico dos agentes inotrópicos para a insuficiência cardíaca aguda descompensada*.)

Wehrens XH, Lehnart SE, Marks AR. Intracellular calcium release and cardiac disease. *Ann Rev Physiol* 2005;67:69–98. (*Revisão dos conhecimentos atuais da fisiopatologia celular da insuficiência cardíaca*.)

Zipes D, ed. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. (*Referência enciclopédica que engloba uma boa avaliação dos agentes farmacológicos, dos ensaios clínicos e das novas abordagens.)*

Resumo Farmacológico — Capítulo 19 Farmacologia da Contratilidade Cardíaca

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
GLICOSÍDIOS CARDÍACOS ***Mecanismo — 1) No miocárdio, inibem a Na^+/K^+-ATPase da membrana plasmática, resultando em aumento da concentração citoplasmática de Ca^{2+}, com conseqüente efeito inotrópico positivo; 2) no sistema nervoso autônomo, inibem o efluxo simpático e aumentam o tônus parassimpático (vagal); 3) no nó AV, prolongam o período refratário efetivo e diminuem a velocidade de condução*** ***O Fab imune antidigoxina é um fragmento de anticorpo que se liga à digoxina e a inibe***				
Digoxina **Digitoxina**	Insuficiência cardíaca sistólica Arritmias supraventriculares, incluindo fibrilação atrial, *flutter* atrial e taquicardia atrial paroxística	*Arritmias (particularmente distúrbios da condução, com ou sem bloqueio AV, CVP e taquicardias supraventriculares)* Agitação, fadiga, fraqueza muscular, visão turva, halo verde amarelado ao redor das imagens visuais, anorexia, náusea, vômitos	Fibrilação ventricular Taquicardia ventricular	A digoxina apresenta numerosas interações medicamentosas significativas. A co-administração com beta-bloqueadores aumenta o risco de desenvolvimento de bloqueio AV de alto grau. Os beta-bloqueadores e os bloqueadores dos canais de cálcio anulam os efeitos inotrópicos positivos da digoxina. Os diuréticos perdedores de potássio e a hipocalemia predispõem à toxicidade da digoxina. Alguns antibióticos, como a eritromicina, aumentam a absorção da digoxina. A co-administração com verapamil, quinidina ou amiodarona pode aumentar os níveis de digoxina Tratar a toxicidade da digoxina através da normalização dos níveis plasmáticos de potássio ou uso de anticorpos antidigoxina nos casos graves A doença renal crônica exige uma redução da dose de ataque e da dose de manutenção da digoxina Não foi constatado que a digoxina melhora a sobrevida; ela atenua os sintomas e melhora o estado funcional A digitoxina sofre metabolismo hepático e excreção biliar
Fab imune antidigoxina	Toxicidade digitálica potencialmente fatal Toxicidade da digoxina aguda, em que não se conhece a quantidade ingerida nem o nível sérico de digoxina	*Insuficiência cardíaca, anafilaxia*	Nenhuma contra-indicação conhecida Utilizar com cautela em pacientes alérgicos a proteínas ovinas	Manter o equipamento de reanimação disponível durante a administração de Fab imune antidigoxina
AGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS ***Mecanismo — Aumentam o cAMP ao ativar os receptores adrenérgicos acoplados à proteína G; os agonistas, que atuam nos receptores β1-adrenérgicos cardíacos, possuem efeitos inotrópicos, cronotrópicos e lusitrópicos positivos***				
Dopamina	No choque distributivo ou cardiogênico, utilizar como adjuvante para aumentar o débito cardíaco, a pressão arterial e o fluxo urinário Tratamento a curto prazo da insuficiência cardíaca crônica refratária grave	*Bradicardia, crises de asma, alargamento do complexo QRS, arritmias cardíacas* Hipotensão, hipertensão, palpitações, taquicardia	Feocromocitoma Taquiarritmias não-corrigidas Fibrilação ventricular	A dopamina em baixas doses provoca vasodilatação na periferia ao estimular os receptores dopaminérgicos D1 nos leitos vasculares renal e mesentérico As doses intermediárias produzem vasodilatação disseminada através da estimulação dos receptores D1 e aumento da contratilidade e da freqüência cardíaca através da ativação dos receptores β1 A dopamina em altas doses provoca vasoconstrição generalizada através da estimulação dos receptores α1 A co-administração com inibidores da MAO resulta em diminuição do metabolismo da dopamina, podendo levar ao desenvolvimento de taquicardia e arritmias significativas
Dobutamina	Tratamento a curto prazo da descompensação cardíaca secundária à depressão da contratilidade (choque cardiogênico)	*Iguais aos da dopamina, exceto que as arritmias cardíacas ocorrem com menos freqüência*	Estenose subaórtica hipertrófica idiopática	Mistura racêmica de enantiômeros, que possui efeitos diferenciais sobre os subtipos de receptores adrenérgicos; o efeito global é predominantemente β1 e com efeito β2 modesto Agente inotrópico simpaticomimético de escolha para pacientes com insuficiência circulatória cardiogênica aguda A dobutamina induz menos taquicardia supraventricular e arritmia ventricular de alto grau do que a dopamina

(*Continua*)

Resumo Farmacológico — Capítulo 19 Farmacologia da Contratilidade Cardíaca (*Continuação*)

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
AGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS ***Mecanismo — Aumentam o cAMP ao ativar os receptores adrenérgicos acoplados à proteína G; os agonistas, que atuam nos receptores β1-adrenérgicos cardíacos, possuem efeitos inotrópicos, cronotrópicos e lusitrópicos positivos***				
Epinefrina	Broncoespasmo Reação de hipersensibilidade, choque anafilático Reanimação cardíaca Hemostasia (uso tópico) Prolonga o efeito anestésico local (uso local) Glaucoma de ângulo aberto Congestão nasal	*Arritmias, incluindo fibrilação ventricular, hemorragia cerebral, hipertensão grave* Cefaléia, nervosismo, tremor, hipertensão, palpitações, taquicardia	Trabalho de parto ativo Glaucoma de ângulo fechado Choque (distinto da anafilaxia) Lesão cerebral orgânica Arritmias cardíacas Insuficiência coronariana Hipertensão grave Aterosclerose cerebral	Agonista não-seletivo dos receptores β1, β2, α1 e α2 A epinefrina em altas doses pode causar taquicardia e arritmias ventriculares potencialmente fatais
Norepinefrina	Suporte da pressão arterial nos estados hipotensivos agudos (choque) Limita o sangramento GI através de administração intraperitoneal ou nasogástrica	*Iguais aos da epinefrina*	Trombose vascular periférica Hipoxia profunda Hipercapnia Hipotensão resultante da perda de volume sangüíneo	Agonista não-seletivo nos receptores β1, α1 e α2 Pode causar taquicardias envolvendo o nó SA ou focos atriais ou ventriculares ectópicos em pacientes com disfunção contrátil Evitar a co-administração com inibidores da MAO ou amitriptilina ou antidepressivos do tipo imipramina, devido ao risco de hipertensão grave
Isoproterenol	Tratamento de emergência das arritmias (IV) Bradicardia hemodinamicamente significativa, resistente à atropina (IV) Bloqueio cardíaco e choque (IV) Broncoespasmo (inalação)	*Iguais aos da epinefrina*	Taquicardia causada por intoxicação digitálica Angina de peito	Agonista β não-seletivo nos receptores β1 e β2 O isoproterenol pode ser útil no tratamento de pacientes com bradicardia refratária que não responde à atropina, bem como no tratamento de pacientes com *overdose* de antagonistas β Não administrar a pacientes com coronariopatia ativa
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE (PDE) ***Mecanismo — Aumentam o cAMP ao inibir as enzimas PDE que o hidrolisam; nos miócitos cardíacos, os inibidores da PDE possuem efeitos inotrópicos e lusitrópicos positivos; os inibidores da PDE também relaxam o músculo liso vascular e, por conseguinte, diminuem a pré-carga (venodilatação) e a pós-carga (dilatação arteriolar)***				
Teofilina	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 46			
Inanrinona **Milrinona** **Vesnarinona**	Tratamento a curto prazo da falência grave da circulação em pacientes refratários ao tratamento convencional	*Arritmias ventriculares* *Trombocitopenia (maior incidência com a inanrinona do que com a milrinona)* *Neutropenia e agranulocitose reversíveis (vesnarinona)*	Esses agentes não devem ser utilizados em lugar da intervenção cirúrgica para pacientes com doença valvar estenótica Fase aguda do infarto do miocárdio	A co-administração de disopiramida pode causar hipotensão grave O uso da inanrinona é limitado pela ocorrência de trombocitopenia em 10% dos casos Dispõe-se de uma formulação oral de milrinona; o uso da milrinona está associado a um aumento estatisticamente significativo na taxa de mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca O benefício da vesnarinona em termos de sobrevida é controvertido
AGENTE SENSIBILIZADOR DO CÁLCIO ***Mecanismo — Aumenta a sensibilidade da troponina C ao cálcio, o que aumenta a extensão das interações actina–miosina, sem aumento considerável no consumo de oxigênio do miocárdio***				
Levosimendana	Ainda não aprovada para uso nos Estados Unidos	*Hipotensão e taquicardia reflexa relacionadas com a dose* Náusea, cefaléia	Hipersensibilidade à levosimendana ou à simendana racêmica	Os dados preliminares sugerem que a levosimendana–melhora a hemodinâmica cardíaca na IC sistólica grave, podendo reduzir a mortalidade a curto prazo

20

Farmacologia da Regulação do Volume

Mallar Bhattacharya e Seth L. Alper

Introdução
Caso
Fisiologia da Regulação do Volume
Determinantes do Volume Intravascular
Sensores do Volume
Reguladores do Volume
Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
Peptídios Natriuréticos
Hormônio Antidiurético
Nervos Simpáticos Renais
Controle Renal da Excreção de Na^+
Túbulo Proximal
Ramo Ascendente Espesso da Alça de Henle
Túbulo Contorcido Distal
Ducto Coletor
Fisiopatologia da Formação de Edema
Insuficiência Cardíaca
Cirrose
Síndrome Nefrótica
Classes e Agentes Farmacológicos
Agentes que Modificam os Reguladores de Volume
Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina
Peptídio Natriurético Tipo B
Antagonistas do Hormônio Antidiurético (ADH)
Agentes que Diminuem a Reabsorção Renal de Na^+
Inibidores da Anidrase Carbônica
Diurese Osmótica
Diuréticos de Alça
Tiazídicos
Diuréticos do Ducto Coletor (Poupadores de Potássio)
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

A regulação coordenada da homeostasia do volume e do tônus vascular mantém uma perfusão tecidual adequada em resposta a estímulos ambientais variáveis. Este capítulo trata da fisiologia da regulação do volume nos seus aspectos farmacologicamente relevantes, dando ênfase às vias hormonais e aos mecanismos renais que modulam o volume sistêmico. (O controle do tônus vascular é discutido no Cap. 21.) A desregulação da homeostasia do volume pode resultar em formação de edema, isto é, o acúmulo patológico de líquido no espaço extravascular. A modulação farmacológica do volume visa reduzir o excesso de volume; essa abordagem constitui um tratamento efetivo para a hipertensão e a insuficiência cardíaca (IC), bem como para a cirrose e a síndrome nefrótica. As duas grandes classes de agentes farmacológicos utilizados para modificar o estado do volume consistem em moduladores dos reguladores neuro-hormonais (por exemplo, inibidores da enzima conversora de angiotensina [ECA]) e em diuréticos, que aumentam a excreção renal de Na^+. Os fármacos que modificam a regulação do volume também exercem muitos outros efeitos clinicamente importantes sobre o organismo, visto que esses reguladores de volume atuam como moduladores hormonais distintos em diversas vias fisiológicas. Muitas das aplicações clínicas desses agentes são discutidas de modo mais pormenorizado no Cap. 24.

■ Caso

O Sr. R, de 70 anos de idade, depois de ter acordado à 1 hora da manhã com falta de ar pela quarta noite consecutiva, está sendo levado de ambulância ao departamento de emergência. Toda vez que sentia "um aperto do peito" e "não conseguia respirar", esse desconforto era, de certo modo, aliviado ao sentar na cama. Ele também lembra de episódios anteriores de dispnéia ao subir escadas.

O exame físico revela taquicardia, hipertensão leve, edema podálico (edema dos pés e da parte inferior das pernas) e estertores pulmonares bilaterais na inspiração. A química do sangue não revela nenhuma elevação da troponina T (um marcador de lesão dos cardiomiócitos), porém uma ligeira elevação da creatinina e do nitrogênio de uréia no sangue (BUN). O eletrocardiograma mostra evidências de antigo infarto do miocárdio. A ecocardiografia revela diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (a fração de sangue no ventrículo ao final da diástole, que é ejetada quando o ventrículo se contrai) sem dilatação ventricular.

Com base nos achados clínicos de redução do débito cardíaco, congestão pulmonar e edema periférico, foi estabelecido o diagnóstico de insuficiência cardíaca aguda. O aumento da creatinina e da uréia do Sr. R também indica um elemento de insuficiência renal. A terapia farmacológica é instituída, incluindo um agente inotrópico positivo, um vasodilatador coronariano, um inibidor da ECA anti-hipertensivo e um diurético de alça. Uma vez estabilizada

a condição do Sr. R no decorrer de 3 dias, a dose do diurético de alça é diminuída e, a seguir, suspensa. A angiografia coronariana eletiva revela estenose significativa do ramo interventricular anterior da artéria coronária esquerda. O Sr. R é submetido a angioplastia com balão e colocação de *stent* e, após receber alta, permanece estável como paciente ambulatorial. A suspensão do esquema de fármacos é acompanhada de dieta com baixo teor de sal e de gordura.

QUESTÕES

- **1.** Que mecanismos levaram à congestão pulmonar e edema podálico no Sr. R?
- **2.** Por que foi prescrito um diurético de alça ao paciente?
- **3.** De que maneira os inibidores da ECA melhoram a hemodinâmica cardiovascular?
- **4.** Que outros tipos de diuréticos encontram-se disponíveis e por que não foram escolhidos nesse contexto agudo?

FISIOLOGIA DA REGULAÇÃO DO VOLUME

As alterações que ocorrem no volume plasmático são percebidas, sinalizadas e moduladas por um complexo conjunto de mecanismos. Existem sensores de volume localizados por toda a árvore vascular, inclusive nos átrios e nos rins. Muitos dos reguladores de volume ativados por esses sensores incluem hormônios sistêmicos e autócrinos, enquanto outros envolvem circuitos neurais. O resultado integrado desses mecanismos de sinalização consiste em alterar o tônus vascular e regular a reabsorção e excreção renais de Na^+. O tônus vascular mantém a perfusão tecidual dos órgãos-alvo, e a ocorrência de alterações na excreção renal de Na^+ modifica o estado de volume total.

DETERMINANTES DO VOLUME INTRAVASCULAR

O volume intravascular consiste numa pequena proporção da água corporal total, porém a quantidade de líquido presente no compartimento vascular determina criticamente a extensão da perfusão tecidual. Cerca de 2/3 da água corporal total são intracelulares, enquanto 1/3 é extracelular. Do líquido extracelular (LEC), aproximadamente 3/4 encontram-se no espaço intersticial, enquanto 1/4 do LEC consiste em plasma.

Ocorre troca de líquido entre o plasma e o líquido intersticial em conseqüência de alterações na permeabilidade capilar, pressão oncótica e pressão hidrostática. A permeabilidade capilar é determinada, em grande parte, pelas junções existentes entre as células endoteliais que revestem um espaço vascular. Os leitos capilares de alguns órgãos são mais permeáveis do que outros e, em conseqüência, permitem maiores deslocamentos de líquido entre compartimentos. No contexto da inflamação e de outras condições patológicas (ver adiante), o aumento da permeabilidade capilar permite um deslocamento de proteínas e outros agentes osmoticamente ativos entre os compartimentos intravascular e perivascular. A pressão oncótica é determinada pelos componentes solutos moleculares de um espaço líquido, que estão diferencialmente distribuídos entre compartimentos adjacentes (esses constituintes são considerados osmoticamente ativos). Como a albumina, as globulinas e outras grandes proteínas do plasma estão normalmente restritas ao espaço plasmático, essas proteínas atuam como agentes osmoticamente ativos, retendo a água no espaço vascular. O gradiente de pressão hidrostática através da barreira capilar entre compartimentos constitui outra força envolvida no movimento da água. A elevação da pressão intracapilar favorece um aumento da transudação de líquido do plasma para o espaço intersticial.

A relação entre a filtração de líquido e a permeabilidade capilar, a pressão oncótica e a pressão hidrostática é representada pela seguinte equação:

$$\text{Filtração de Líquido} = K_f\,(P_c - P_{if}) - (\Pi_c - \Pi_{if}) \quad \text{Equação 20.1}$$

onde K_f = permeabilidade capilar, P_c = pressão hidrostática nos capilares, P_{if} = pressão hidrostática do líquido intersticial, Π_c = pressão oncótica capilar, e Π_{if} = pressão oncótica do líquido intersticial. Essa equação ressalta o fato de que o movimento de líquido transcapilar é governado por gradientes entre compartimentos, mais do que pelo valor absoluto da pressão de cada compartimento. Observe que *os termos gradiente hidrostático e gradiente oncótico apresentam vetores opostos* e, portanto, favorecem o movimento de líquido em direções opostas. ΔP_c normalmente favorece a transudação da luz capilar para o interstício, enquanto $\Delta\Pi_c$ normalmente favorece a retenção de líquido dentro da luz capilar.

A extensão da filtração de líquido observada ao longo do comprimento do capilar difere para cada leito capilar tecidual e é determinada pelas propriedades de permeabilidade celular e de junção das células endoteliais capilares específicas de tecido. No exemplo apresentado na Fig. 20.1, os capilares hepáticos filtram o líquido no interstício, ao longo de toda a sua extensão. Na extremidade arterial do leito capilar, $(P_c + \Pi_{if})$ ultrapassa $(P_{if} + \Pi_c)$, favorecendo, assim, a filtração de plasma do espaço capilar para o espaço intersticial. A P_c diminui gradualmente ao longo da extensão do capilar, e a intensidade de filtração de líquido no interstício diminui. Na extremidade venosa do capilar, a filtração hidrostática de líquido e a absorção oncótica de líquido estão quase equilibradas. Os sinusóides hepáticos, que transferem líquido para o espaço intersticial durante a perfusão, devolvem esse líquido à circulação através do fluxo linfático. Nos leitos capilares de outros tecidos, o gradiente de pressão oncótica integrado, que favorece o fluxo do líquido para dentro do capilar, equilibra o gradiente de pressão hidrostática integrado, resultando em ausência de alteração efetiva de volume entre os espaços vascular e intersticial. Por conseguinte, o estado de equilíbrio dinâmico fisiológico do líquido extracelular representa um equilíbrio de forças propulsoras entre líquidos dos compartimentos intravascular e intersticial. A ocorrência de alterações patológicas nos determinantes dos deslocamentos de líquido transcapilares, associada a alterações no processamento renal de Na^+, pode resultar na formação de edema, conforme discutido adiante.

SENSORES DO VOLUME

Os sensores do volume vascular podem ser divididos em sistemas de retroalimentação de baixa pressão e de alta pressão. O sistema de baixa pressão é constituído pelos átrios e pela vasculatura pulmonar. Em resposta a um estresse diminuído da parede (por exemplo, causado por uma redução do volume intravascular), as células do sistema nervoso periférico que revestem os átrios e a vasculatura pulmonar transmitem um sinal a neurônios noradrenérgicos na medula oblonga do sistema nervoso central (SNC). Esse sinal é transmitido ao hipotálamo, resultando em aumento da secreção de **hormônio antidiurético (ADH)** pela neuro-hipófise. Juntamente com o aumento do tônus simpático periférico, o ADH mantém a perfusão tecidual distal. Em resposta a um estresse aumentado da parede (por

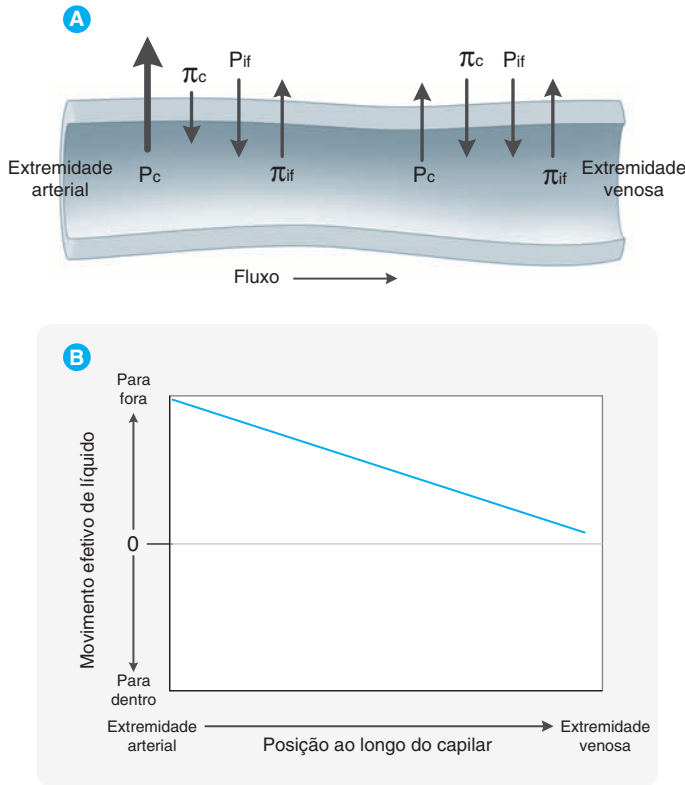



Fig. 20.1 Filtração capilar de líquido. O equilíbrio entre a pressão hidrostática e a pressão oncótica determina a filtração de líquido ao longo do capilar. O exemplo apresentado aqui é de um capilar hipotético, onde a filtração de líquido ultrapassa a reabsorção de líquido. **A.** Na extremidade arterial do capilar, a pressão hidrostática capilar (P_c) apresenta-se elevada (*seta longa*), e a soma da P_c e da pressão oncótica intersticial (π_{if}) ultrapassa a soma da pressão hidrostática intersticial (P_{if}) e pressão oncótica capilar (π_c). Por conseguinte, o líquido desloca-se do capilar para o espaço intersticial. À medida que a filtração de líquido prossegue ao longo da extensão do capilar, o aumento da filtração de líquido resulta em diminuição da P_c e elevação da π_c, diminuindo, assim, a força propulsora para a filtração de líquido do capilar para o interstício. Ao longo de toda a extensão do capilar, a P_{if} e a π_{if} permanecem relativamente constantes. **B.** A representação gráfica do movimento efetivo de líquido ao longo da extensão do capilar mostra a diminuição da força propulsora para a filtração de líquido no interstício. No capilar hipotético mostrado nesta figura, o líquido é filtrado no interstício ao longo de todo o comprimento do capilar; os vasos linfáticos finalmente devolvem o excesso de líquido intersticial à circulação sistêmica (*não ilustrada*).

exemplo, causado por aumento do volume intravascular), as células dos átrios produzem e secretam o peptídio natriurético, promovendo a vasodilatação e **natriurese** (aumento da excreção renal de Na^+).

O sistema de alta pressão consiste em barorreceptores especializados no arco aórtico, seio carotídeo e aparelho justaglomerular. Esses sensores modulam o controle hipotalâmico da secreção de ADH e o efluxo simpático do tronco encefálico. Além disso, o influxo simpático estimula o aparelho justaglomerular a secretar **renina**, uma enzima proteolítica que ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona (ver adiante).

REGULADORES DO VOLUME

Em seu conjunto, os sistemas de retroalimentação de baixa e de alta pressão integram sinais de volume neuro-humorais que mantêm a homeostasia do volume na presença de perturbações desse volume. A resposta neuro-hormonal a determinada alteração no estado do volume é controlada por pelo menos quatro sistemas principais: o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), os peptídios natriuréticos, o ADH e os nervos simpáticos renais. O SRAA, o ADH e os nervos simpáticos renais são ativos em situações de depleção de volume intravascular, enquanto os peptídios natriuréticos são liberados em resposta a uma sobrecarga do volume intravascular.

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

A renina é uma aspartil protease produzida e secretada pelo **aparelho justaglomerular**, um conjunto especializado de células musculares lisas que revestem as arteríolas aferentes e eferentes do glomérulo renal. O resultado final da secreção de renina consiste em *vasoconstrição e retenção de Na^+, duas ações que mantêm a perfusão tecidual e que aumentam o volume de líquido extracelular* (Fig. 20.2).

A liberação de renina pelas células justaglomerulares é controlada por três mecanismos (Fig. 20.3). Em primeiro lugar, um mecanismo sensor de pressão direto da arteríola aferente aumenta a liberação de renina pelas células justaglomerulares em resposta a uma diminuição de tensão. O mecanismo molecular dessa liberação não é conhecido, mas pode envolver uma sinalização das prostaglandinas. No segundo mecanismo, a inervação simpática das células justaglomerulares promove a liberação de renina através de sinalização dos receptores β_1-adrenérgicos. Por fim, um mecanismo auto-regulador, conhecido como **retroalimentação túbulo-glomerular**, percebe a

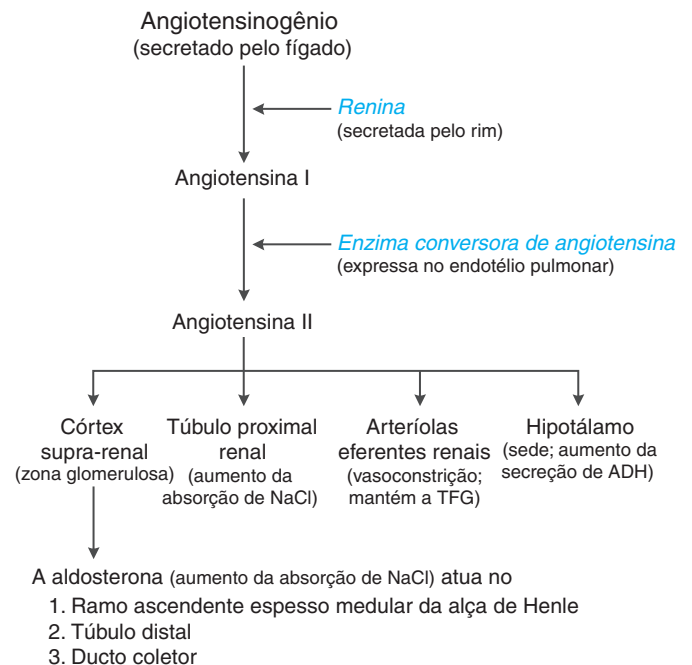



Fig. 20.2 Eixo renina-angiotensina-aldosterona. O angiotensinogênio é um pró-hormônio secretado na circulação pelos hepatócitos. A renina, uma aspartil protease secretada pelas células justaglomerulares do rim, cliva o angiotensinogênio em angiotensina I. A enzima conversora de angiotensina (ECA), uma protease expressa no endotélio capilar pulmonar (e em outros locais), cliva a angiotensina I a angiotensina II. A angiotensina II possui quatro ações que aumentam o volume intravascular e que mantêm a perfusão tecidual. Em primeiro lugar, a angiotensina II estimula as células da zona glomerulosa do córtex supra-renal a secretar aldosterona, um hormônio que aumenta a reabsorção renal de NaCl em múltiplos segmentos ao longo do néfron. Em segundo lugar, a angiotensina II estimula diretamente a reabsorção tubular proximal renal de NaCl. Em terceiro lugar, a angiotensina II provoca vasoconstrição arteriolar eferente, uma ação que aumenta a pressão intraglomerular e, portanto, a TFG. Por fim, a angiotensina II estimula os centros da sede do hipotálamo e promove a secreção de ADH.

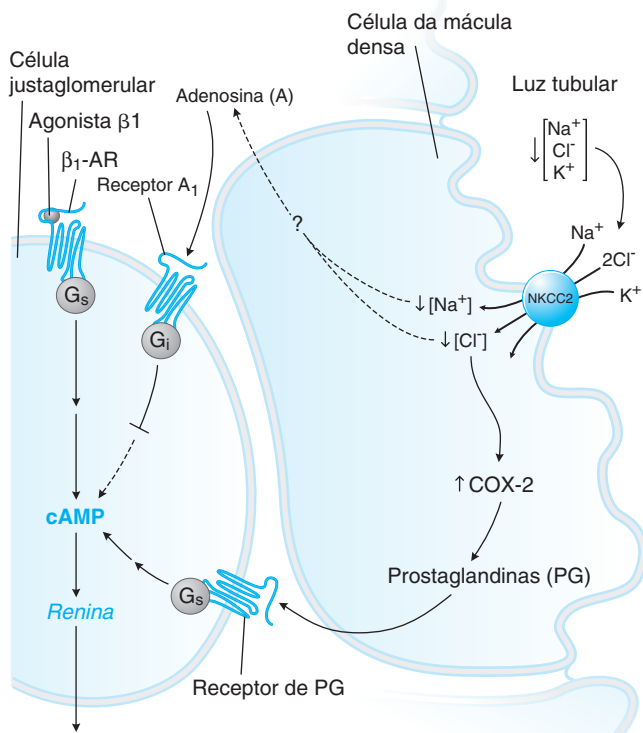



Fig. 20.3 Modulação da liberação de renina. A renina é liberada pelas células justaglomerulares em resposta a diversos estímulos que sinalizam uma depleção de volume. Em primeiro lugar, a redução da pressão na arteríola aferente (*não mostrada*) estimula a liberação aumentada de renina, possivelmente através da liberação de prostaglandinas. Em segundo lugar, as células justaglomerulares expressam receptores β_1-adrenérgicos (β_1-AR) acoplados à G_s, que estimula a adenilil ciclase a aumentar o nível intracelular de cAMP, que constitui um estímulo para a liberação de renina. Em terceiro lugar, as células que revestem os segmentos diluidores do néfron modulam a liberação de renina, com base na intensidade do fluxo luminal de NaCl. Em casos de diminuição do fluxo de NaCl, a entrada diminuída de Cl^- através do transportador de $Na^+/2Cl^-/K^+$ (NKCC2), na membrana apical das células da mácula densa no túbulo contorcido distal, estimula a atividade da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), aumentando a produção de prostaglandinas. As prostaglandinas difundem-se e ativam os receptores de prostaglandinas (PG) das células justaglomerulares, que estimulam a liberação de renina através de aumento na produção de cAMP. Em contrapartida, o aumento do aporte de NaCl no RAE cortical leva, através de mecanismos ainda controvertidos, a um aumento da geração de adenosina no interstício mesangial justaglomerular. A ativação dos receptores A_1 das células justaglomerulares acoplados à G_i diminui o cAMP intracelular, levando a uma liberação diminuída de renina.

chegada de sódio (ou cloreto) no néfron distal e modula a liberação de renina. A anatomia do néfron é organizada de tal modo que a extremidade distal do ramo ascendente espesso (RAE) cortical de cada néfron está estreitamente justaposta ao mesângio justaglomerular do mesmo néfron. Essa proximidade espacial permite uma rápida regulação da atividade arteriolar aferente e mesangial glomerular pela concentração de eletrólitos e/ou carga de sal no néfron distal. As células da **mácula densa** do ramo ascendente espesso cortical respondem a um aumento do aporte luminal de NaCl através de aumento da adenosina extracelular no interstício justaglomerular, ativando, assim, os receptores A_1 nas células mesangiais justaglomerulares. Por outro lado, a diminuição do aporte de NaCl luminal ativa uma cascata de sinalização de prostaglandinas que culmina em liberação aumentada de renina pelas células justaglomerulares. Acredita-se que o mecanismo pelo qual as células da mácula densa percebem o aporte de NaCl luminal envolva tanto a concentração luminal de NaCl quanto a intensidade de fluxo de líquido luminal.

A renina plasmática cliva o pró-hormônio hepático circulante de 14 aminoácidos **angiotensinogênio** no decapeptídio **angiotensina I**. Por sua vez, a angiotensina I é clivada no octapeptídio ativo **angiotensina II** (AT II) pela enzima conversora de angiotensina (ECA), uma carboxipeptidase localizada na superfície das células endoteliais. A ECA é altamente expressa no endotélio vascular pulmonar, mas também é encontrada sobre a superfície de outras células endoteliais, incluindo as que revestem as artérias coronárias. A atividade da ECA regula a produção local de AT II em todos os leitos vasculares. Com efeito, um sistema de renina-angiotensina "local", que ainda não foi totalmente elucidado, também é expresso na vasculatura, produzindo essas substâncias como fatores autócrinos, independentemente do rim e do fígado. A ECA possui ampla especificidade proteolítica de substrato, que inclui a bradicinina e outras cininas, autacóides venodilatadores liberados em resposta à inflamação. Por esse motivo, a ECA é também conhecida como **cininase II**. A atividade de cininase possui conseqüências farmacológicas importantes, conforme discutido adiante.

A AT II possui pelo menos quatro ações fisiológicas: (1) estimulação da secreção de aldosterona por células da zona glomerulosa das glândulas supra-renais; (2) reabsorção aumentada de NaCl no túbulo proximal e em outros segmentos do néfron; (3) estimulação da sede e secreção de ADH; e (4) vasoconstrição arteriolar. Todas essas quatro ações aumentam o volume intravascular e, portanto, ajudam a manter a pressão de perfusão: a secreção de aldosterona aumenta a reabsorção tubular distal de Na^+; a reabsorção tubular proximal de NaCl aumenta a fração do Na^+ filtrado que é reabsorvida; a estimulação da sede aumenta a água livre absorvida na vasculatura; a secreção de ADH aumenta a absorção de água livre no ducto coletor; e a vasoconstrição arteriolar mantém a pressão arterial.

Todas essas ações da AT II são mediadas pela sua ligação ao **subtipo 1 do receptor de AT II (receptor AT_1)**, um receptor acoplado à proteína G. As ações da AT II são mais bem compreendidas nas células musculares lisas vasculares, onde o receptor AT_1 ativa a fosfolipase C, levando à liberação de Ca^{2+} das reservas intracelulares e ativação da proteinocinase C. A inibição do AT_1 pode resultar em relaxamento das células musculares lisas vasculares e, portanto, em diminuição da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial (ver adiante). Um segundo receptor de AT II acoplado à proteína G, denominado AT_2, é expresso mais proeminentemente no tecido fetal do que no tecido adulto. O receptor AT_2 parece desempenhar um papel vasodilatador.

Peptídios Natriuréticos

Os peptídios natriuréticos são hormônios liberados pelos átrios, pelos ventrículos e pelo endotélio vascular em resposta a uma sobrecarga de volume. Foram identificados três peptídios natriuréticos: os peptídios natriuréticos tipo A, tipo B e tipo C. O peptídio natriurético tipo A (**ANP**) é liberado primariamente pelos átrios, enquanto o peptídio natriurético tipo B (**BNP**) é liberado principalmente pelos ventrículos. O peptídio natriurético tipo C (**CNP**) é liberado pelas células endoteliais vasculares.

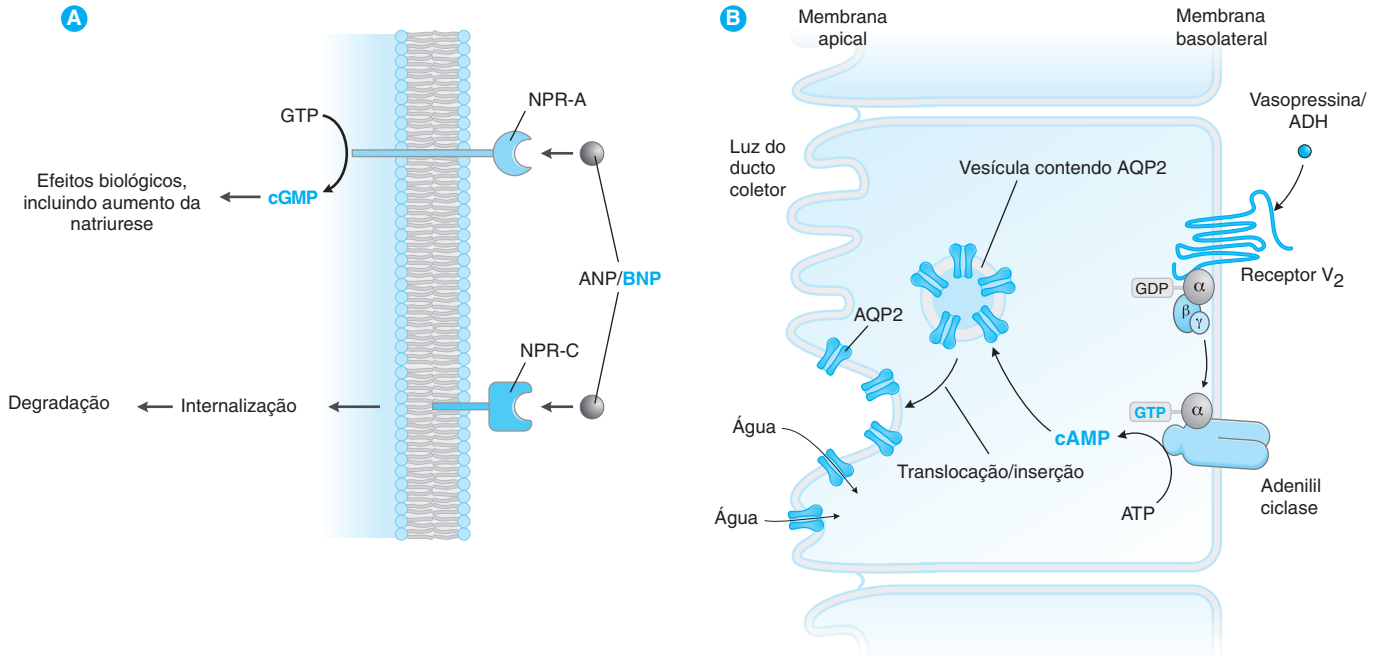



Fig. 20.4 Vias de sinalização dos peptídios natriuréticos e hormônio natriurético. A. Os peptídios natriuréticos do tipo A e do tipo B (ANP e BNP) são hormônios secretados em resposta a uma sobrecarga de volume. Esses peptídios ligam-se ao receptor de peptídios natriuréticos A (NPR-A) e ao receptor de peptídios natriuréticos C (NPR-C). O NPR-A é um receptor transmembrana com atividade intrínseca de guanilil ciclase. Os efeitos dos peptídios natriuréticos, incluindo aumento da natriurese, são mediados por aumentos nos níveis intracelulares de cGMP. Acredita-se que o NPR-C seja um "receptor chamariz", visto que a proteína não tem nenhum domínio intracelular identificado. A ligação do peptídio natriurético ao NPR-C pode resultar em internalização do receptor e degradação do receptor internalizado juntamente com o seu peptídio natriurético ligado. Um terceiro peptídio natriurético, o CNP, é expresso pelas células endoteliais vasculares e liga-se ao NPR-B (*não ilustrado*). **B.** O hormônio antidiurético (ADH), também conhecido como vasopressina, é secretado pelo hipotálamo em resposta a um aumento da osmolalidade e depleção de volume. O ADH medeia a reabsorção de água pelo ducto coletor renal através da ativação do receptor V_2 acoplado à G_s. A ativação de G_s leva a um aumento da atividade da adenilil ciclase e dos níveis de cAMP. O cAMP aumenta a reabsorção de água pelo ducto coletor ao promover a translocação e a inserção de vesículas contendo canais de água de aquaporina (AQP2) na membrana apical do ducto coletor. O aumento da AQP2 na membrana apical resulta em aumento do fluxo de água através do ducto coletor e, portanto, em maior reabsorção de água filtrada. A hidrólise do cAMP pela fosfodiesterase leva à remoção da AQP2 da membrana luminal por endocitose de vesículas contendo AQP2 (*não ilustradas*).

Os peptídios natriuréticos são liberados em resposta a um aumento do volume intravascular, um efeito que pode ser sinalizado por um estiramento aumentado das células secretoras de peptídios natriuréticos. Os peptídios natriuréticos circulantes ligam-se a três receptores, denominados **NPR-A**, **NPR-B** e **NPR-C**. Os receptores NPR-A e NPR-B são proteínas transmembrana com atividade intrínseca de **guanilil ciclase** (ver Cap. 1). A ativação desses receptores aumenta os níveis intracelulares de cGMP. O NPR-C carece de um domínio guanilil ciclase intracelular e pode atuar como receptor "chamariz" ou "tampão", reduzindo, assim, o nível de peptídio natriurético circulante disponível para ligação aos dois receptores de sinalização. Tanto o ANP quanto o BNP ligam-se com alta afinidade ao NPR-A, enquanto apenas o CNP liga-se ao NPR-B. Todos os três peptídios natriuréticos ligam-se ao NPR-C (Fig. 20.4A).

Os peptídios natriuréticos afetam o sistema cardiovascular, os rins e o sistema nervoso central. A integração de sinais derivados dos peptídios natriuréticos serve para diminuir a sobrecarga de volume e suas seqüelas. O ANP relaxa o músculo liso vascular através de aumento do cGMP intracelular, que induz à desfosforilação da cadeia leve de miosina, com relaxamento vascular subseqüente (ver Cap. 21). O ANP também aumenta a permeabilidade do endotélio capilar; esse efeito reduz a pressão arterial ao favorecer a filtração de líquido do plasma para o interstício (ver Equação 20.1).

No rim, os peptídios natriuréticos promovem tanto um aumento da taxa de filtração glomerular (TFG) quanto a natriurese. A TFG aumenta devido à constrição da arteríola eferente e dilatação da arteríola aferente, resultando em maior pressão intraglomerular e, portanto, em aumento da filtração de plasma. Os efeitos natriuréticos sobre o rim resultam do antagonismo da ação do ADH nos ductos coletores e do antagonismo da reabsorção de Na^+ em múltiplos segmentos do néfron distal.

Os efeitos centrais dos peptídios natriuréticos não estão tão bem estabelecidos, porém incluem uma diminuição da percepção da sede (e, portanto, diminuição da ingestão de líquido), liberação diminuída de hormônio antidiurético e redução do tônus simpático. Os mecanismos de sinalização que medeiam essas ações são incertos, mas podem ocorrer através do CNP, visto que esse peptídio natriurético é expresso em altos níveis no cérebro.

Embora muitos dos efeitos dos peptídios natriuréticos ainda não estejam elucidados por completo, esses hormônios parecem desempenhar um importante papel na regulação da fisiopatologia do excesso de volume. Recentemente, houve muito interesse pela relação existente entre os peptídios natriuréticos e a insuficiência cardíaca, e a fisiologia e farmacologia dos peptídios natriuréticos e seus receptores continuam evoluindo.

Hormônio Antidiurético

O hormônio antidiurético (**ADH**, também conhecido como **vasopressina**) é um hormônio nonapeptídico secretado pela neuro-hipófise em resposta a um aumento da osmolalidade plasmática ou à presença de hipovolemia grave. O ADH pro-

voca constrição da vasculatura periférica e promove a reabsorção de água no ducto coletor renal. Suas ações são mediadas por dois receptores distintos acoplados à proteína G. O receptor V_1, que é encontrado nas células musculares lisas vasculares, estimula a vasoconstrição através de um mecanismo mediado pela G_q. O receptor V_2, presente nas células principais do ducto coletor, estimula a reabsorção de água através de um mecanismo mediado pela G_s (Fig. 20.4B). Esse sinal da G_s aumenta o nível citosólico de cAMP, resultando em ativação da proteinocinase A (PKA). A PKA fosforila e ativa proteínas responsáveis pelo transporte de vesículas contendo aquaporina 2, uma proteína de canal de água, para a membrana apical. A expressão aumentada da aquaporina 2 na membrana apical promove um aumento na reabsorção de água. *A regulação da reabsorção renal de água no ducto coletor modula a osmolalidade urinária e plasmática* e atua como mecanismo de reserva para aumentar o volume intravascular em situação de desidratação grave.

Nervos Simpáticos Renais

Os nervos simpáticos renais inervam as arteríolas tanto aferentes quanto eferentes. Em resposta a uma redução do volume intravascular, os nervos simpáticos renais diminuem a TFG ao estimular a constrição da arteríola aferente em maior grau do que a da arteríola eferente. A diminuição da TFG em decorrência da constrição preferencial da arteríola aferente leva, em última análise, a uma diminuição da natriurese. Os nervos simpáticos renais também aumentam a produção de renina através da estimulação dos receptores β_1-adrenérgicos nas células mesangiais justaglomerulares e aumentam a reabsorção tubular proximal de NaCl.

CONTROLE RENAL DA EXCREÇÃO DE NA^+

No decorrer de 24 horas, os rins filtram aproximadamente 180 L de líquido. Para aumentar ou diminuir o volume de líquido corporal, os rins devem aumentar ou diminuir a reabsorção renal de Na^+ do grande volume diário de filtrado glomerular. Por esse motivo, os mecanismos neuro-hormonais que controlam o estado do volume extracelular possuem ações importantes sobre o rim. A compreensão do controle renal da excreção de Na^+ é de suma importância para entender o papel que o rim desempenha na regulação do volume dos líquidos corporais.

O glomérulo renal produz um ultrafiltrado de plasma que segue o seu fluxo e que é processado pelo néfron, a unidade funcional do rim (Fig. 20.5). O néfron pós-glomerular é responsável pela reabsorção de água e solutos do filtrado, bem como pela excreção de produtos de degradação metabólica e xenobióticos, incluindo fármacos. As células epiteliais tubulares renais do néfron pós-glomerular envolvem uma luz tubular comprida, o "espaço urinário", que leva aos ureteres, à bexiga urinária e à uretra. A princípio, as concentrações de solutos filtrados no ultrafiltrado glomerular são iguais às do plasma. À medida que o ultrafiltrado prossegue pelo néfron, as concentrações de solutos do filtrado são seqüencialmente alteradas por canais específicos de substratos e transportadores na membrana luminal (ou apical) das células epiteliais tubulares renais polarizadas. Por sua vez, a função desses canais é influenciada por alterações das concentrações de solutos nas próprias células, reguladas, em parte, por canais e transportadores no lado contraluminal (ou basolateral) das células. A regulação do volume sistêmico pelo rim é efetuada pela ação integrada de canais iônicos e transportadores iônicos apicais e basolaterais e pela reabsorção concomitante de água.

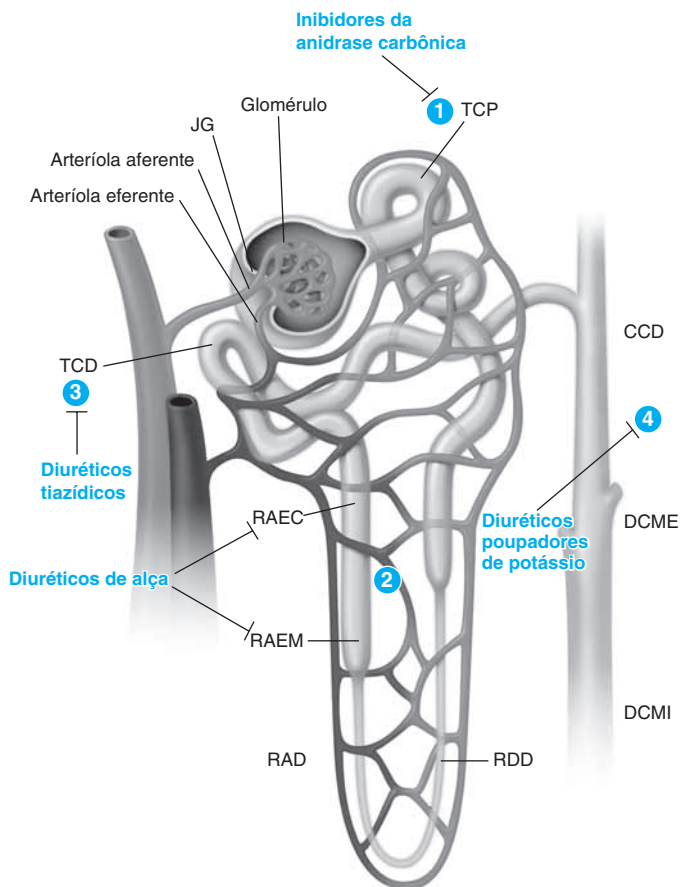



Fig. 20.5 Anatomia do néfron e locais de ação dos diuréticos. A filtração do líquido do néfron começa no glomérulo, onde um ultrafiltrado do plasma penetra no espaço epitelial renal (urinário). A seguir, esse ultrafiltrado flui através de quatro segmentos seqüenciais do néfron (*1-4*). A partir do glomérulo, o ultrafiltrado dirige-se para o túbulo contorcido proximal (*TCP*) (1) e, a seguir, para a alça de Henle (2), que inclui o ramo descendente delgado (*RDD*), o ramo ascendente delgado (*RAD*), o ramo ascendente espesso medular (*RAEM*) e o ramo ascendente espesso cortical (*RAEC*) da alça de Henle. O túbulo contorcido distal (*TCD*) (3) inclui a mácula densa e o aparelho justaglomerular (*JG*). O ducto coletor (4) consiste no ducto coletor cortical (*DCC*), ducto coletor medular externo (*DCME*) e ducto coletor medular interno (*DCMI*). Os agentes farmacológicos inibem transportadores de solutos específicos no interior de cada segmento do néfron. Os inibidores da anidrase carbônica atuam no túbulo contorcido proximal; os diuréticos de alça atuam nos ramos ascendentes espessos medular e cortical; os diuréticos tiazídicos inibem o transporte de solutos no túbulo contorcido distal; e os diuréticos poupadores de potássio inibem a reabsorção de Na^+ no ducto coletor.

O néfron além do glomérulo exibe uma notável heterogeneidade ao longo de sua extensão. Quatro segmentos do néfron mostram-se particularmente importantes para a farmacologia da regulação do volume corporal (Fig. 20.5). Esses quatro segmentos são o **túbulo proximal**, o **RAE** da alça de Henle, o **túbulo contorcido distal** (TCD) e o **ducto coletor cortical** (DCC). Em cada um desses segmentos tubulares, uma inter-relação complexa, porém rigorosamente coordenada, de transportadores e/ou canais iônicos específicos de cada segmento colabora na reabsorção de NaCl da luz, através da monocamada celular do epitélio tubular, para o espaço intersticial. A reabsorção de NaCl é essencial para a retenção de água sistêmica. O transporte de solutos e de água através de cada segmento exige a coordenação da função transportadora nas membranas luminais e basolaterais. Além disso, o transporte paracelular de íons através das junções firmes entre células exige a regulação

da comunicação intercelular. A integração dos componentes transcelular e paracelular do transporte transepitelial requer a integração dos sinais transmitidos por sensores das concentrações de íons extracelulares e intracelulares e do volume intracelular, extracelular local e sistêmico. A alteração do transporte de íons por fármacos em qualquer segmento do néfron pode induzir uma regulação compensatória nos segmentos mais distais do néfron.

Túbulo Proximal

O túbulo proximal (TP) é o primeiro local de reabsorção no néfron. É responsável por cerca de dois terços da reabsorção de sódio, 85 a 90% da reabsorção de bicarbonato e ~60% da reabsorção de cloreto (Fig. 20.6). Simportadores específicos acoplados ao sódio na membrana apical do túbulo proximal impulsionam a reabsorção renal de glicose, aminoácidos, fosfato e sulfato. O túbulo proximal também medeia a secreção e a reabsorção de ácidos orgânicos fracos e bases acoplados ao simporte ou contratransporte de sódio ou prótons, ou a mecanismos de troca de ânions. Entre esses ácidos fracos e bases fracas, existem muitos dos fármacos utilizados para regular o volume sistêmico (ver adiante).

A reabsorção de bicarbonato requer a ação coordenada de transportadores de íons apicais e basolaterais, juntamente com atividades enzimáticas apicais e intracelulares (Fig. 20.6). Na superfície luminal do túbulo proximal, o bicarbonato filtrado depara-se com a secreção ativa de prótons através das microvilosidades da borda em escova do túbulo proximal. Dois terços do efluxo de prótons ocorrem em troca do influxo de Na^+ através do **trocador de Na^+/H^+ NHE3**. O terço restante de efluxo de prótons é mediado pela **H^+-ATPase (vH^+ ATPase)** vacuolar.

Fig. 20.6 Célula do túbulo contorcido proximal. Ocorre reabsorção de uma porcentagem significativa de Na^+ do túbulo contorcido proximal através do antiportador de Na^+/H^+, NHE3. A ação desse antiportador, juntamente com a de uma ATPase vacuolar (vH^+ ATPase) da membrana apical, resulta em extrusão significativa de H^+ no espaço urinário do túbulo contorcido proximal. A expulsão de H^+ está acoplada à reabsorção de HCO_3^- pela ação de uma anidrase carbônica IV (CAIV) da membrana apical, que catalisa a clivagem de HCO_3^- em OH^- e CO_2. OH^- combina-se com H^+ para formar água, enquanto o CO_2 difunde-se no citoplasma da célula epitelial. A enzima citoplasmática anidrase carbônica II (CAII) catalisa a formação de HCO_3^- a partir de CO_2 e OH^-; a seguir, o HCO_3^- é transportado para o interstício, juntamente com Na^+. O resultado final desse processo consiste na reabsorção de HCO_3^- e Na^+ pelo co-transportador basolateral, NBC1. A acetazolamida inibe ambas as isoformas da anidrase carbônica; a diminuição da atividade da anidrase carbônica resulta em absorção diminuída de Na^+ e HCO_3^-

A permeabilidade da membrana luminal da célula tubular proximal ao HCO_3^- é baixa. Todavia, o folheto externo da membrana luminal abriga a exoenzima ligada ao glicosilfosfatidilinositol, a **anidrase carbônica IV (CAIV)**. A CAIV converte o HCO_3^- luminal em CO_2 e OH^-. A OH^- é rapidamente hidratada a água pela quantidade abundante de prótons locais, e o CO_2 sofre difusão livre no citoplasma da célula epitelial do túbulo proximal. O CO_2 intracelular é rapidamente reidratado a HCO_3^- pela **anidrase carbônica II (CAII)** citoplasmática; essa reação consome a OH^- intracelular acumulada em conseqüência das atividades de expulsão de H^+ do NHE3 apical e da vH^+ ATPase. O HCO_3^- produzido pela reação da CAII é então co-transportado com Na^+ através da membrana basolateral da célula epitelial, respondendo pela reabsorção efetiva de sódio e de bicarbonato. O co-transportador de Na^+/HCO_3^-, **NBC1**, medeia o efluxo basolateral eletrogênico de 3 íons HCO_3^- com cada íon Na^+ co-transportado. Os canais de K^+ basolaterais mantêm um potencial de membrana negativo interno para intensificar a força propulsora para o efluxo efetivo de duas cargas negativas a cada ciclo de transporte do NBC1. Evidências recentes também sugerem a presença de várias formas distintas de anidrase carbônica na superfície extracelular da membrana basolateral, que ajudam a dissipar o acúmulo local de bicarbonato no interior do pequeno espaço intersticial existente entre as células epiteliais e os capilares peritubulares.

A absorção de solutos no túbulo proximal é isosmótica — a água acompanha os íons reabsorvidos para manter o equilíbrio osmótico. No passado, acreditava-se que o fluxo de água fosse, em grande parte, paracelular. Entretanto, dados obtidos de camundongos geneticamente modificados para a ausência do canal de água **aquaporina** AQP1 (e de casos raros de seres humanos que carecem de AQP1) demonstraram que a maior parte da reabsorção de água tubular proximal é transcelular. O papel importante das aquaporinas na permeabilidade transepitelial à água parece atuar em todos os segmentos do néfron permeáveis à água.

Ramo Ascendente Espesso da Alça de Henle

O líquido tubular que emerge do ramo ascendente delgado é hipertônico e apresenta uma elevada concentração de NaCl. O RAE reabsorve NaCl sem água concomitante, diluindo o líquido tubular (Fig. 20.7). Juntamente com a reabsorção de uréia, a reabsorção de NaCl também produz o soluto intersticial necessário para o mecanismo de concentração em contracorrente, que gera e mantém o gradiente osmótico corticomedular do rim. O RAE reabsorve entre 25 e 35% da carga filtrada de Na^+ por intermédio do co-transportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ da membrana luminal, o **NKCC2.** O Cl^- importado pelo NKCC2 sai pelo lado basolateral da célula através dos canais de cloreto **CIC-K2.** O Na^+ importado da célula através do NKCC2 sai pelo lado basolateral da célula através da Na^+/K^+-ATPase. Devido à sua carga negativa, a saída do Cl^- através do CIC-K2 despolariza a célula. A estequiometria da Na^+/K^+-ATPase, isto é, saída de $3Na^+$ por entrada de $2K^+$, contrabalança, em parte, essa despolarização; a repolarização adicional da célula é efetuada pelo canal de K^+ apical, **ROMK**, que recicla na luz

Fig. 20.7 Célula do ramo ascendente espesso medular. O ramo ascendente espesso medular da alça de Henle absorve Na^+ através de um transportador de $Na^+/K^+/2Cl^-$ (NKCC2) na membrana apical. A Na^+/K^+-ATPase bombeia sódio do citoplasma para o interstício, e um canal de Cl^- basolateral (CLC-K2) transporta o Cl^- no interstício. O K^+ é primariamente reciclado no espaço urinário através de um canal de K^+ luminal (ROMK). As atividades combinadas do ROMK apical e do CLC-K2 basolateral resultam em uma diferença de potencial transepitelial positiva na luz (de aproximadamente 10 mV), que impulsiona a absorção paracelular de cátions, incluindo Ca^{2+} e Mg^{2+}. Os diuréticos de alça inibem o NKCC2, resultando em aumento significativo da excreção renal de sódio. A ruptura do potencial transepitelial positivo por diuréticos de alça também aumenta a excreção de Ca^{2+} e Mg^{2+}.

Fig. 20.8 Célula do túbulo contorcido distal. As células do túbulo contorcido distal absorvem Na^+ através de um co-transportador de NaCl (NCC1) da membrana apical. A seguir, o Na^+ é transportado através da membrana basolateral para o interstício, por intermédio da Na^+/K^+-ATPase, enquanto o Cl^- é menos transportado do citosol para o interstício através dos canais de Cl^- (g_{cl^-}) e, talvez, por intermédio de co-transporte de K^+-Cl^- (*não ilustrado*). As células epiteliais renais do túbulo contorcido distal também absorvem Ca^{2+} através de canais de Ca^{2+} (TRPV5) da membrana apical, enquanto o Ca^{2+} é transportado através da membrana basolateral para o interstício pelo trocador de Na^+/Ca^{2+}, NCX1, e por intermédio do canal de Ca^{2+}, PMCA (*não ilustrado*). Os tiazídicos inibem o NCC1, resultando em aumento da excreção de Na^+. Os tiazídicos também aumentam a absorção de Ca^{2+} pelas células epiteliais através de um mecanismo desconhecido (*não ilustrado*).

o K^+ importado no interior da célula através do NKCC2. A atuação coordenada desses transportadores e canais apicais e basolaterais gera um potencial elétrico positivo na luz através do RAE. Essa diferença de potencial transepitelial impulsiona a reabsorção paracelular de Na^+ adicional da luz para o interstício. O componente paracelular de reabsorção de Na^+, ~50% do Na^+ reabsorvido pelo RAE, reduz efetivamente em 50% o custo energético para o RAE (medido na forma de consumo de ATP), visto que o transporte de Na^+/K^+ consome a maior parte do ATP da célula do RAE. Mesmo com a energia conservada pela via absortiva de Na^+ paracelular, o RAE, que atua em sua capacidade máxima, pode consumir até 25% da produção corporal total de ATP, ~65 moles por dia em repouso. O potencial transepitelial positivo na luz do RAE também impulsiona a reabsorção paracelular de íons cálcio e magnésio luminais.

Túbulo Contorcido Distal

O túbulo contorcido distal, uma continuação do segmento diluidor, reabsorve ativamente cerca de 2 a 10% da carga filtrada de NaCl, enquanto permanece impermeável à água luminal (Fig. 20.8). O Na^+ luminal penetra nas células epiteliais do túbulo contorcido distal através do co-transportador Na^+-Cl^- de **NCC1,** independente de K^+ e eletroneutro. A saída basolateral de Na^+ é mediada pela Na^+/K^+-ATPase, enquanto o Cl^- importado sai por vias aniônicas basolaterais, que incluem tanto canais de Cl^- eletrogênicos quanto (pelo menos no camundongo) co-transporte de K^+-Cl^- eletroneutro. O túbulo contorcido distal (TCD) também medeia a reabsorção transepitelial de íons cálcio e magnésio luminais por intermédio de canais de cálcio TRPV5 regulados e íons específicos e canais de magnésio TRPM6 na membrana apical. O cálcio reabsorvido atravessa a membrana basolateral da célula do TCD através de trocadores de Na^+/Ca^{2+} específicos NCX e Ca^{2+}-ATPases. Acredita-se que o magnésio siga mecanisticamente vias semelhantes, seletivas para Mg^{2+}.

Ducto Coletor

Essa porção terminal do néfron é dividida em segmentos **cortical**, **medular externo** e **medular interno** do ducto coletor (Fig. 20.9). As porções mais proximais do ducto coletor (DC) são constituídas por dois tipos de células: as **células principais** e as **células intercaladas**. As células principais reabsorvem entre 1 e 5% da carga filtrada de sódio, dependendo dos níveis plasmáticos de aldosterona (a aldosterona aumenta a reabsorção de sódio e a retenção de água, ver adiante). O Na^+ luminal penetra nas células principais do ducto coletor cortical através de canais de Na^+ epiteliais heterotriméricos, **ENaC**, na membrana apical. O Na^+ intracelular sai pelo lado basolateral da célula através da Na^+/K^+-ATPase. As células principais também secretam K^+ na luz para manter um controle estrito do $[K^+]$ plasmático, bem como para minimizar a diferença de potencial transepitelial resultante da reabsorção de Na^+. Além disso, as células principais corticais e medulares externas, bem como as células do ducto coletor medular

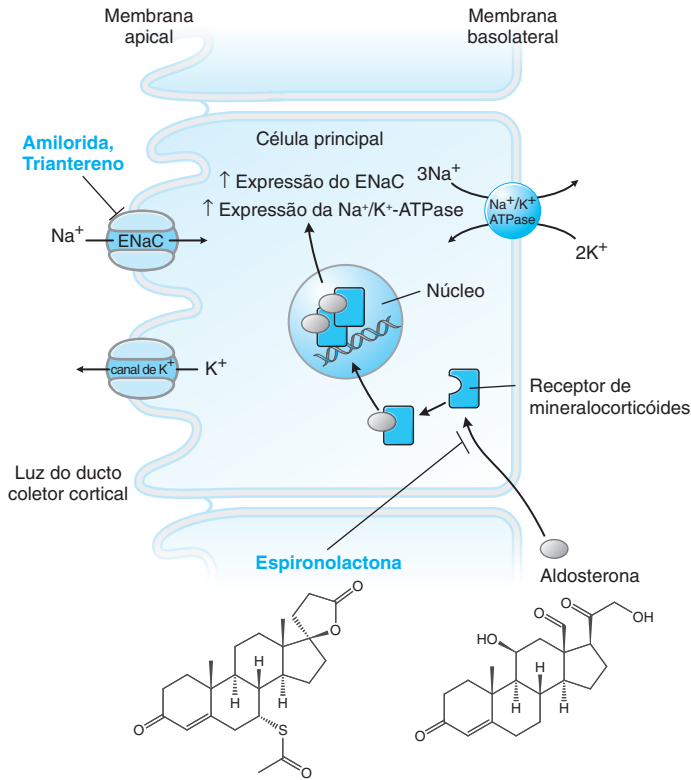



Fig. 20.9 Célula principal do ducto coletor cortical. As células principais do ducto coletor cortical absorvem Na^+ através de um canal de Na^+ (ENaC) da membrana apical. A seguir, o Na^+ citoplasmático é transportado através da membrana basolateral pela Na^+/K^+-ATPase. Além disso, as células do ducto coletor expressam canais de K^+ na membrana apical, que permitem a saída de K^+ para o espaço urinário. A expressão do ENaC e a sua localização na superfície apical são moduladas pela aldosterona. A aldosterona liga-se ao receptor de mineralocorticóides, que, a seguir, aumenta a transcrição do gene que codifica o ENaC, bem como de genes que codificam outras proteínas envolvidas na reabsorção de Na^+ (como Na^+/K^+-ATPase). As células principais do ducto coletor constituem o local de ação das duas classes de diuréticos poupadores de potássio. Os antagonistas do receptor de mineralocorticóides, como a espironolactona, inibem competitivamente a interação da aldosterona com o receptor de mineralocorticóides e, portanto, diminuem a expressão do ENaC. Os inibidores diretos do ENaC, como a amilorida e o triantereno, inibem o influxo de Na^+ através do canal ENaC.

interno, expressam canais de água responsivos à vasopressina (ADH). O ADH ativa a reabsorção de água ao estimular um receptor V_2 acoplado à proteína G_s na membrana basolateral. Por sua vez, a sinalização da proteína G_s promove a inserção reversível de vesículas intracelulares contendo canais de água de aquaporina 2 (AQP2) na membrana apical (Fig. 20.4B). Pelo menos dois subtipos de células intercaladas contribuem para o equilíbrio ácido-básico sistêmico através da secreção de bicarbonato ou de prótons. As células intercaladas também podem regular a absorção de Cl^- através de trocadores de ânions, a absorção de K^+ por H^+/K^+-ATPases luminais eletroneutras e a secreção de NH_4^+ por proteínas relacionadas com os antígenos eritróides Rhesus (Rh).

FISIOPATOLOGIA DA FORMAÇÃO DE EDEMA

O edema é definido como o *acúmulo de líquido no espaço intersticial*. O edema pode ser exsudativo (com elevado conteúdo protéico) ou transudativo (com baixo conteúdo protéico, constituindo, essencialmente, um ultrafiltrado de plasma). O edema exsudativo ocorre como parte da resposta inflamatória aguda (ver Cap. 40). O tipo de edema considerado aqui é o **edema transudativo**, que pode resultar da retenção renal patológica de Na^+.

Em condições fisiológicas, qualquer aumento da filtração de líquido através da membrana capilar é rapidamente contrabalançado por mecanismos homeostáticos. Esse retorno a um ponto de ajuste fisiológico é mediado por três fatores: forças osmóticas, drenagem linfática e modulação a longo prazo do volume por sensores e sinais fisiológicos. As forças osmóticas desempenham um papel imediato no deslocamento dos líquidos entre compartimentos. Por exemplo, um deslocamento aumentado de líquido para o espaço intersticial irá resultar em elevação da pressão hidrostática intersticial e da pressão oncótica plasmática. Ambas essas variáveis favorecem o deslocamento de líquido de volta ao espaço intravascular (Fig. 20.1). O sistema linfático também pode aumentar notavelmente o retorno de líquido filtrado, diminuindo, assim, a quantidade de líquido filtrado que permanece no espaço intersticial. Ao longo de um período de vários dias a semanas, os sensores e sinais de volume respondem a mudanças de volume através de uma alteração na extensão da natriurese ou reabsorção de sódio necessária para manter um volume intravascular constante. Esses sistemas combinados monitoram e regulam estreitamente o volume intravascular. Por conseguinte, *a fisiopatologia da formação de edema transudativo quase sempre requer um elemento de retenção renal patológica de Na^+*.

As três situações clínicas mais comuns que resultam em formação de edema são a IC, a cirrose e a síndrome nefrótica. Todas essas doenças apresentam um comprometimento da reabsorção de Na^+ causado por alterações patológicas na regulação do volume. A compreensão da fisiopatologia da formação do edema nessas doenças fornece um fundamento lógico para o uso terapêutico de agentes natriuréticos.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca é definida pela incapacidade do coração de perfundir adequadamente os tecidos e órgãos. O débito cardíaco inadequado leva a uma redução do fluxo de sangue, com conseqüente congestão nos vasos de "capacitância" venosos. O aspecto "congestivo" da insuficiência cardíaca descreve a formação de edema, particularmente de edema pulmonar, que ocorre em situações nas quais a elevação da pressão venosa provoca um acentuado aumento da pressão hidrostática capilar, favorecendo a transudação de líquido no espaço intersticial. No caso descrito na introdução, o comprometimento da função cardíaca do Sr. R levou ao desenvolvimento de congestão venosa pulmonar e edema periférico; a congestão pulmonar foi responsável pela sensação de dispnéia. A fisiopatologia da insuficiência cardíaca é discutida de modo mais pormenorizado no Cap. 24; a discussão adiante restringe-se à fisiopatologia da formação de edema.

A causa fundamental da retenção de Na^+ na IC é a *depleção percebida de volume* (Fig. 20.10). O fluxo sangüíneo arterial inadequado é percebido por receptores de volume de alta pressão, incluindo o aparelho justaglomerular, como uma redução do volume intravascular. Em conseqüência, os rins aumentam a produção de renina, resultando em aumento da produção de angiotensina II (AT II) e secreção de aldosterona pelo córtex da supra-renal. Tanto a AT II quanto a aldosterona aumentam a reabsorção renal de Na^+. Outros mediadores importantes da reabsorção renal aumentada de Na^+ podem incluir a endote-

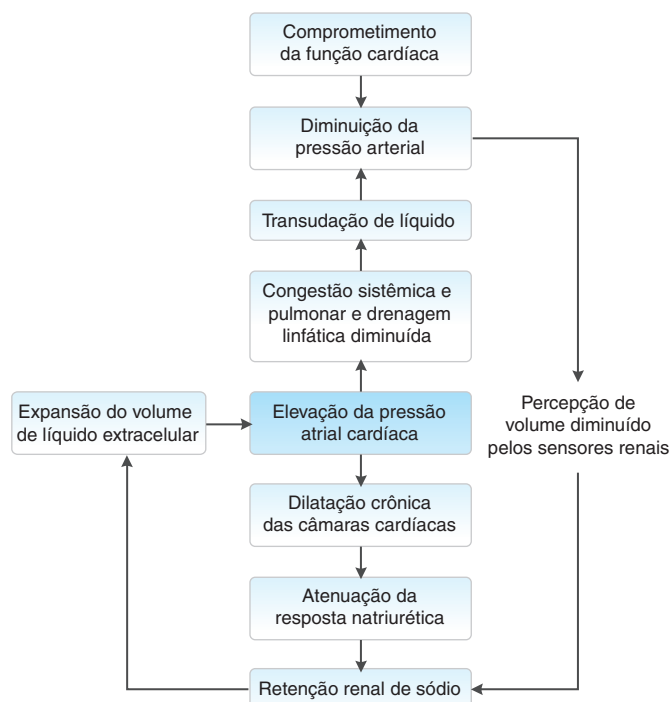



Fig. 20.10 Mecanismo de retenção de Na^+ na IC. Na IC, o comprometimento da função cardíaca leva a uma redução da pressão arterial e ativação subseqüente dos sensores de volume renais. Esses sensores ativam a retenção renal de sódio para expandir o volume extracelular e, portanto, corrigir a pressão arterial diminuída. A expansão do volume extracelular aumenta a pressão atrial cardíaca. No coração em falência, o aumento da pressão atrial resulta em elevação da pressão hidrostática nos circuitos pulmonar e sistêmico, resultando em transudação de líquido e formação de edema. Além disso, as evidências sugerem que a dilatação crônica das câmaras cardíacas leva a uma resistência local à estimulação pelo peptídio natriurético; na ausência de uma resposta natriurética apropriada, o rim continua reabsorvendo Na^+, apesar do volume extracelular aumentado.

lina, as prostaglandinas e os nervos simpáticos renais; essas vias atuam para manter a pressão de perfusão renal e a fração de filtração glomerular na presença de depleção percebida de volume.

Em condições fisiológicas, os sistemas de baixa pressão, como as respostas neurais e os peptídios natriuréticos, percebem o aumento de pressão resultante da congestão venosa, promovendo conseqüentemente a natriurese. Essa resposta imita a extensão da reabsorção renal de Na^+ e impede a expansão patológica do volume de líquido extracelular. Todavia, ambas as vias de sinalização neural e dos peptídios natriuréticos estão comprometidas na IC. A IC ativa respostas simpáticas excessivas em parte para aumentar o inotropismo ventricular induzido pela norepinefrina, aumentando, assim, a fração de ejeção e mantendo o débito cardíaco. Os níveis plasmáticos de peptídio natriurético estão significativamente aumentados na IC, porém a resistência coexistente dos órgãos-alvo pode atenuar a resposta natriurética à concentração aumentada de hormônio circulante.

Os diuréticos e os inibidores da ECA possuem aplicação significativa na interrupção da fisiopatologia da IC. Conforme discutido adiante, os diuréticos diminuem a reabsorção renal de Na^+ e, portanto, reduzem a expansão do volume extracelular que fornece um estímulo para a formação de edema. Como foi demonstrado no caso da introdução, os diuréticos podem ser utilizados numa situação aguda para reduzir a extensão do edema pulmonar. A longo prazo, a retenção diminuída de Na^+ também afeta a pós-carga ao reduzir o volume intravascular e, portanto, a pressão arterial sistêmica e a pressão sistólica ventricular. Os inibidores da ECA podem interromper as vias de sinalização parácrinas patológicas que, de outro modo, levariam à deterioração do tecido cardíaco e ao agravamento da IC (ver adiante).

CIRROSE

A **cirrose** é causada por fibrose do parênquima hepático em conseqüência de inflamação crônica ou agressão hepatotóxica. As alterações fibróticas alteram a hemodinâmica hepática, causando obstrução do efluxo venoso do fígado e aumentando a pressão hidrostática na veia porta. A obstrução ao fluxo provoca derivação portossistêmica de sangue do fígado para a circulação sistêmica. A lesão hepatocelular compromete as funções de síntese e metabolismo do fígado, levando à produção diminuída de albumina e de outros contribuintes importantes da pressão oncótica do plasma, bem como em produção diminuída de fatores da coagulação e hormônios peptídicos.

O mecanismo da retenção renal de Na^+ na cirrose permanece desconhecido; todavia, foram propostos dois modelos (Fig. 20.11). O **modelo de enchimento** deficiente (Fig. 20.11A) propõe que a obstrução do efluxo venoso hepático resulta em elevação da pressão hidrostática intra-hepática. A pressão hidrostática elevada provoca aumento na transudação de líquido através dos sinusóides hepáticos e, portanto, aumento do fluxo linfático através do ducto torácico. Em condições fisio-

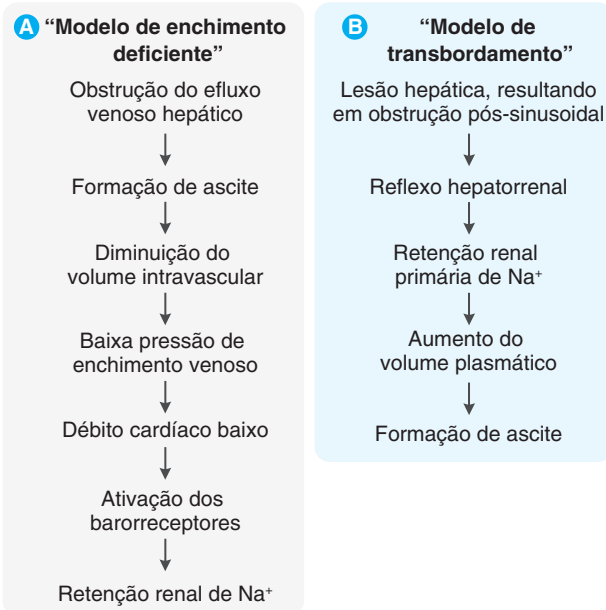



Fig. 20.11 Mecanismos propostos de retenção de Na^+ na cirrose. A obstrução pós-sinusoidal na cirrose está associada a uma retenção renal de Na^+, bem como ao acúmulo de líquido ascítico. Foram propostos dois modelos para explicar os mecanismos desses efeitos. **A.** A obstrução do efluxo venoso hepático provoca elevação da pressão hidrostática, dando início à formação de ascite. O acúmulo de líquido ascítico diminui o volume intravascular, resultando em baixa pressão de enchimento venoso, diminuição do débito cardíaco e ativação subseqüente dos barorreceptores arteriais, que iniciam a retenção renal de Na^+. **B.** A obstrução pós-sinusoidal ativa o reflexo hepatorrenal, uma resposta autônoma que envolve o fígado e o rim, dando início à reabsorção renal de Na^+ através de um mecanismo que ainda não está bem elucidado. A retenção renal de Na^+ leva a uma expansão do volume plasmático, elevação da pressão hidrostática no circuito porta e formação de ascite.

lógicas, o sistema linfático é capaz de aumentar acentuadamente o seu fluxo, limitando, assim, a extensão de acúmulo de líquido intersticial. Todavia, na cirrose, o fluxo linfático pode ultrapassar 20 L/dia, sobrepujando a capacidade do sistema linfático de devolver o transudato à circulação sistêmica, com conseqüente formação de **ascite** (acúmulo de líquido seroso na cavidade abdominal). A formação de ascite diminui o volume intravascular, devido ao desvio de líquido do plasma para a cavidade abdominal. O volume intravascular diminuído resulta em diminuição do débito cardíaco, com ativação subseqüente dos barorreceptores que aumentam a retenção renal de Na^+. Por conseguinte, o modelo de enchimento deficiente assemelha-se, conceitualmente, ao mecanismo da formação de edema na IC, visto que o rim inicia a reabsorção de Na^+ em resposta a uma diminuição *percebida* do volume intravascular.

O **modelo por transbordamento** postula que a formação de ascite envolve um elemento de retenção renal *primária* de Na^+ (Fig. 20.11B). Neste modelo, a obstrução pós-sinusoidal ativa o **reflexo hepatorrenal**, uma resposta autônoma incompletamente caracterizada que resulta em aumento da retenção renal de Na^+. A retenção patológica de Na^+ leva à expansão do volume intravascular, aumento da pressão hidrostática portal e formação de ascite. Embora ainda não tenha sido bem elucidado, esse mecanismo é compatível com vários dos sistemas modelos experimentais que demonstram que a retenção renal de Na^+ na cirrose ocorre antes do desenvolvimento de ascite.

A formação de ascite poderia envolver elementos de ambos os modelos de enchimento deficiente e transbordamento. Ambos os modelos começam com a observação de que a cirrose leva a uma obstrução significativa do efluxo hepático, e ambos devem considerar o comprometimento da hemodinâmica portal, a diminuição das funções de síntese e secreção hepáticas, resultando em diminuição da pressão oncótica do plasma, e interações neurais e hormonais pouco caracterizadas entre o fígado e o rim. A elucidação do mecanismo do reflexo hepatorrenal poderá levar, no futuro, a intervenções farmacológicas mais efetivas no controle do desenvolvimento da ascite na cirrose.

SÍNDROME NEFRÓTICA

A síndrome nefrótica caracteriza-se por proteinúria maciça (>3,5 g/dia), edema, hipoalbuminemia e, com freqüência, hipercolesterolemia. A causa primária da síndrome nefrótica consiste em *disfunção glomerular*, que pode ser devida a doença por imunocomplexos, diabetes, lúpus, amiloidose ou outras condições que afetam a função glomerular.

A explicação clássica da formação de edema na síndrome nefrótica obedece à seguinte seqüência. Em primeiro lugar, a proteinúria maciça resulta em diminuição da pressão oncótica plasmática, reduzindo as forças que favorecem a retenção de líquido nos capilares e resultando em transudação de líquido no interstício. O aumento efetivo da transudação de líquido diminui o volume intravascular, ativando os sensores de volume a intensificar a retenção renal de Na^+. A conseqüente expansão do volume de líquido, na ausência de síntese compensatória adequada de albumina, mantém a pressão oncótica do plasma baixa e a formação contínua de edema. Nesse aspecto, a retenção renal de Na^+ é secundária a uma diminuição da perfusão arterial renal. Entretanto, o edema da síndrome nefrótica também pode ser causado por um elemento de retenção renal primária de Na^+. A retenção primária postulada de Na^+ da síndrome nefrótica pode localizar-se no néfron distal, em decorrência da resistência a peptídios natriuréticos ou de um aumento na atividade do sistema nervoso simpático.

Embora o tratamento da síndrome nefrótica possa incluir diuréticos para anular a retenção renal de Na^+, a correção do edema exige tipicamente a correção do distúrbio glomerular subjacente, levando finalmente a uma diminuição da proteinúria e à correção do edema. São utilizados diuréticos a curto prazo para minimizar a formação de edema.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

Os moduladores farmacológicos do volume de líquido extracelular podem ser divididos em agentes que modificam os reguladores de volume neuro-hormonais e agentes que atuam diretamente sobre os segmentos do néfron, alterando o processamento renal de Na^+. A primeira categoria inclui agentes que interrompem o eixo de renina-angiotensina, alteram os níveis circulantes de peptídios natriuréticos ou interrompem a sinalização do ADH. A segunda categoria inclui as várias classes de diuréticos que estão diretamente dirigidos para a função ou expressão de canais ou transportadores renais de íons para aumentar a excreção renal de Na^+ e, conseqüentemente, diminuir o volume de líquido extracelular. Os reguladores de volume neuro-hormonais também podem atuar diretamente sobre a reabsorção de Na^+ através de mecanismos que não estão tão bem elucidados quanto aqueles dos diuréticos.

AGENTES QUE MODIFICAM OS REGULADORES DE VOLUME

Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina

Existem três estratégias farmacológicas para a interrupção do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Em primeiro lugar, os inibidores da ECA interrompem a conversão da angiotensina I em angiotensina II. Em segundo lugar, os antagonistas dos receptores de angiotensina são antagonistas competitivos do receptor AT_1 e, por conseguinte, esses agentes inibem os efeitos da angiotensina II nos órgãos-alvo. Em terceiro lugar, os antagonistas do receptor de mineralocorticóides bloqueiam a ação da aldosterona no ducto coletor do néfron. As primeiras duas classes de agentes são discutidas aqui; como os antagonistas da ação da aldosterona são considerados diuréticos, esses agentes são discutidos adiante (ver "Diuréticos Poupadores de Potássio").

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

Com mais freqüência, a interrupção farmacológica do eixo renina-angiotensina é efetuada através da inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA). Como a angiotensina II (AT II) constitui o mediador primário da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a conversão diminuída da AT I em AT II inibe a vasoconstrição arteriolar, diminui a síntese de aldosterona, inibe a reabsorção tubular proximal renal de NaCl e diminui a liberação de ADH. Todas essas ações resultam em diminuição da pressão arterial e aumento da natriurese. Além disso, como a ECA cliva proteoliticamente a bradicinina (entre outros substratos), os inibidores da ECA também aumentam os níveis de bradicinina. A bradicinina provoca relaxamento do músculo liso vascular através de sua ligação a receptores de bradicinina sobre a superfície das células endoteliais, resultando em mobilização do Ca^{2+}, ativação de eNOS e aumento na produção de NO (ver Cap. 21). Por conseguinte, os inibidores

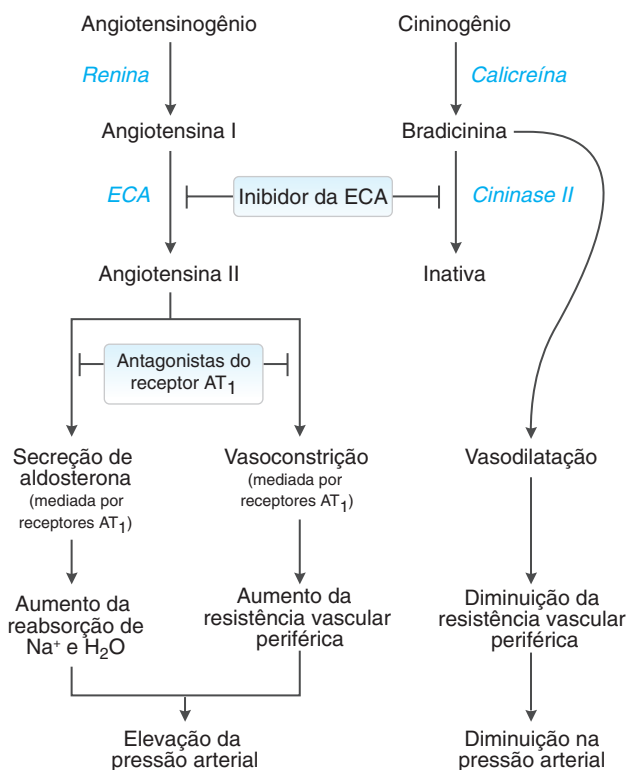



Fig. 20.12 Efeitos dos inibidores do sistema renina-angiotensina sobre a pressão arterial. Os inibidores da ECA impedem a conversão da angiotensina I em angiotensina II (ambas nos pulmões e localmente nos vasos sangüíneos e tecidos) e inibem a inativação da bradicinina. Ambas as ações dos inibidores da ECA levam à vasodilatação. A inibição da conversão da angiotensina I diminui a vasoconstrição mediada por AT_1 e reduz a secreção de aldosterona; ambos os efeitos atuam para diminuir a pressão arterial. A inibição da atividade da cininase II resulta em níveis mais elevados de bradicinina, que promovem vasodilatação. A vasodilatação aumentada diminui a resistência vascular periférica, que reduz a pressão arterial. Em contrapartida, os antagonistas de AT_1 (também conhecidos como *bloqueadores dos receptores de angiotensina* ou *BRA*) diminuem a síntese de aldosterona e interrompem a vasoconstrição mediada por AT_1, porém não alteram os níveis de bradicinina. Observe que a tosse induzida pela bradicinina constitui um importante efeito colateral dos inibidores da ECA, mas não dos antagonistas AT_1.

da ECA reduzem a pressão arterial através de uma diminuição dos níveis de AT II e aumento dos níveis de bradicinina (Fig. 20.12).

A contribuição dos níveis plasmáticos reduzidos de aldosterona para os efeitos anti-hipertensivos dos inibidores da ECA permanece incerta. Essa incerteza está relacionada com a observação de que os efeitos vasoconstritores renais da angiotensina II são exercidos primariamente na arteríola eferente do glomérulo. Uma diminuição preferencial do tônus arteriolar eferente em relação ao tônus arteriolar aferente provoca redução da pressão intraglomerular, resultando em diminuição da TFG. Essa redução da TFG pode contrabalançar a diminuição antecipada de retenção de Na^+/H_2O que deveria ocorrer em conseqüência dos níveis diminuídos de aldosterona.

Os inibidores da ECA exibem três padrões de metabolismo. O protótipo do inibidor da ECA, o **captopril**, representa o primeiro padrão: mostra-se ativo quando administrado, mas também é processado a um metabólito ativo. O segundo padrão, que é o mais comum, exemplificado pelo **enalapril** e **ramipril**, é de um éster pró-fármaco convertido no plasma em metabólito ativo. As formas ativas de cada um desses fármacos são indicadas pelas letras "-ato" adicionadas ao nome do fármaco; assim, o enalaprilato e o ramiprilato são as formas ativas do enalapril e do ramipril, respectivamente. O **lisinopril** é o único exemplo do terceiro padrão, em que o fármaco é administrado na forma ativa e excretado de modo inalterado pelos rins. O captopril, o enalapril, o ramipril e o lisinopril foram todos investigados em estudos clínicos de grande escala.

Embora os inibidores da ECA sejam, em geral, bem tolerados, os efeitos adversos importantes desses agentes consistem em **tosse** e **angioedema** causado pela potencialização da ação da bradicinina. A tosse, que é observada em até 20% dos pacientes em uso de captopril, é habitualmente seca e não-produtiva. Embora não produza qualquer efeito fisiológico grave, a tosse pode causar desconforto, comprometer a qualidade da voz e limitar a aderência do paciente ao tratamento. O angioedema, que pode ocorrer em 0,1 a 0,2% dos pacientes, constitui uma causa potencialmente fatal de obstrução das vias aéreas. Esse efeito adverso quase sempre ocorre dentro das primeiras semanas após o início da terapia e pode exigir intervenção de emergência.

Os inibidores da ECA podem precipitar **hipotensão** e/ou **insuficiência renal aguda** após a primeira dose, razão pela qual são administrados numa dose inicial baixa. Esses efeitos adversos são mais comuns em pacientes com estenose bilateral da artéria renal. Nesses pacientes, a função renal pode depender da atividade aumentada da angiotensina II, visto que os níveis elevados de angiotensina II mantêm a TFG através de constrição preferencial da arteríola eferente. Por esse motivo, a estenose bilateral da artéria renal constitui uma contra-indicação para a terapia com inibidores da ECA. Os inibidores da ECA interrompem a síntese de aldosterona, portanto, podem provocar **hipercalemia**. A hipercalemia é mais comumente observada quando os inibidores da ECA são utilizados em associação com diuréticos poupadores de potássio (ver adiante), como espironolactona, amilorida e triantereno.

Os inibidores da ECA são amplamente utilizados no tratamento da hipertensão, IC, infarto agudo do miocárdio e doença renal crônica. Em muitos casos, os inibidores da ECA são cada vez mais considerados como agentes de primeira linha para a hipertensão, particularmente quando o paciente apresenta disfunção da parede ventricular esquerda ou diabetes concomitantes (ver Cap. 24). Os inibidores da ECA possuem ampla aplicação em todas as formas de hipertensão, incluindo a hipertensão em que não ocorre nenhum aumento bem definido dos níveis plasmáticos de renina. O uso a longo prazo de inibidores da ECA retarda a progressão da disfunção contrátil cardíaca observada na IC e após infarto do miocárdio através de mecanismos ainda pouco elucidados, que podem envolver inibição de fatores de crescimento e hormônios parácrinos, que estimulam a hipertrofia e a fibrose do tecido patológico. Os inibidores da ECA também podem retardar a progressão da nefropatia diabética, provavelmente através de uma atenuação das vias de sinalização parácrinas renais, com conseqüente melhora da hemodinâmica renal. Todavia, como o uso dos inibidores da ECA está associado a um risco aumentado de malformações significativas do feto, seu uso está contra-indicado durante a gravidez (incluindo o tratamento da hipertensão associada à gravidez).

Antagonistas dos Receptores de Angiotensina

Os antagonistas dos receptores AT_1, como a **losartana** e a **valsartana**, inibem a ação da AT II em seu receptor. Em comparação com os inibidores da ECA, os antagonistas dos receptores AT_1 podem induzir uma inibição mais completa das ações da AT II, visto que a ECA não é única enzima capaz de gerar AT II. Além disso, como os antagonistas dos receptores AT I não

têm nenhum efeito sobre o metabolismo da bradicinina, seu uso pode minimizar a incidência de tosse e de angioedema provocados pelo fármaco. Entretanto, a incapacidade dos antagonistas dos receptores AT_1 de potencializar os efeitos vasodilatadores da bradicinina pode resultar em vasodilatação menos efetiva. Ao contrário dos inibidores da ECA, os antagonistas dos receptores AT_1 podem aumentar indiretamente a atividade de relaxamento vascular dos receptores AT_2. Tanto os inibidores da ECA quanto os antagonistas AT_1 aumentam a liberação de renina como mecanismo compensatório; no caso de bloqueio AT_1, o conseqüente aumento da AT_2 pode resultar em sua interação aumentada com receptores AT_2.

Os antagonistas dos receptores AT_1 foram aprovados para o tratamento da hipertensão. Embora esses agentes fossem inicialmente prescritos apenas para pacientes com reações adversas intoleráveis aos inibidores da ECA, são atualmente considerados como tratamento de primeira linha potencial para a hipertensão. Os antagonistas dos receptores AT_1 estão sendo estudados no tratamento da insuficiência cardíaca. Estudos clínicos recentes sugeriram que a combinação de um antagonista dos receptores AT_1 com um inibidor da ECA pode proporcionar um benefício em termos de sobrevida em pacientes com insuficiência cardíaca grave, e, no momento atual, estão sendo conduzidos estudos para investigar essas combinações no tratamento da doença renal crônica e progressão da doença cardíaca. Os antagonistas dos receptores AT_1 também podem proteger contra o acidente vascular cerebral não apenas através de controle da hipertensão, mas também através de seus efeitos secundários benéficos sobre a agregação plaquetária (antiagregantes), o metabolismo do ácido úrico (hipouricêmicos), o diabetes (antidiabéticos) e a fibrilação atrial (antiarrítmicos). Os mecanismos desses efeitos secundários ainda não foram elucidados.

Peptídio Natriurético Tipo B

A **nesiritida**, um peptídio natriurético tipo B (BNP) recombinante de seqüência humana, foi recentemente aprovada para tratamento a curto prazo da IC descompensada. Como a nesiritida é um peptídio, é ineficaz quando administrada por via oral. Nos estudos clínicos conduzidos da nesiritida na IC aguda, o fármaco diminuiu a pressão capilar pulmonar em cunha (uma medida da pressão hidrostática no sistema pulmonar), reduziu a resistência vascular sistêmica e melhorou os parâmetros de hemodinâmica cardíaca, como volume sistólico. Embora a nesiritida não tenha sido mais eficaz do que a dobutamina nesses estudos clínicos (a dobutamina é um dos agentes comumente utilizados no tratamento da IC descompensada; ver Cap. 24), ela pode estar associada a uma menor incidência de arritmias do que a dobutamina. A nesiritida, quando administrada em baixas doses, parece promover mais a excreção de água do que a de sódio.

A hipotensão constitui um importante efeito adverso da nesiritida, refletindo as propriedades de relaxamento vascular dos peptídios natriuréticos. O risco de hipotensão aumenta com a co-administração da nesiritida com um inibidor da ECA. O tratamento com nesiritida também está associado a um risco aumentado de disfunção renal. Esses efeitos adversos não foram relatados nos estudos clínicos preliminares de um peptídio relacionado com o ANP em fase de investigação, que exibe poderosas propriedades natriuréticas, bem como diuréticas.

Antagonistas do Hormônio Antidiurético (ADH)

O análogo da tetraciclina, a **demeclociclina**, é um antagonista do ADH que vem sendo utilizado há muito tempo no tratamento da síndrome de secreção inapropriada de ADH (SIADH), quando a restrição hídrica não é possível ou suficiente. A **conivaptana** é o primeiro antagonista não-peptídico específico dos receptores de vasopressina, aprovado para o tratamento da hiponatremia euvolêmica (SIADH). Suas desvantagens incluem a necessidade de administração intravenosa e alguma atividade antagonista no receptor V_1. Entretanto, a aprovação da **tolvaptana** e da **lixivaptana** — ambos antagonistas dos receptores V_2 seletivos, biodisponíveis por via oral — está sendo aguardada. Nos estudos clínicos conduzidos, foi também constatado o benefício dos antagonistas dos receptores V_2 no tratamento de outras condições associadas à retenção de água induzida por secreção inapropriada de ADH, incluindo IC e ascite cirrótica. Os antagonistas dos receptores V_2 também estão sendo avaliados como agentes para retardar o crescimento de cistos renais induzidos por vasopressina na doença renal policística autossômica dominante.

O diabetes insípido nefrogênico congênito pode resultar de mutações no receptor V_2 ou na aquaporina AQP2 das células principais do ducto coletor. Algumas mutações do receptor V_2 estão associadas à retenção de polipeptídios receptores recém-sintetizados no interior da célula principal. Os antagonistas dos receptores de vasopressina podem atuar como chaperonas moleculares para um subgrupo desses receptores mutantes; nesses casos, a ligação do antagonista presumivelmente promove uma conformação do receptor que permite a inserção da proteína mutante na membrana apical da célula.

AGENTES QUE DIMINUEM A REABSORÇÃO RENAL DE NA^+

Conforme discutido anteriormente, o rim modifica a composição iônica do filtrado glomerular através da ação combinada de transportadores e canais iônicos nas membranas tanto apical quanto basolateral das células epiteliais tubulares renais. Esse transporte transepitelial de íons pode ser modulado farmacologicamente pelas ações de agentes diuréticos para regular o volume e a composição da urina. A inibição farmacológica da reabsorção de íons leva a uma redução da força propulsora osmótica, que favorece a reabsorção de água nos segmentos do néfron permeáveis à água. Os diuréticos atuam sobre a reabsorção de sódio ao longo de quatro segmentos do néfron: o túbulo proximal, o ramo ascendente espesso medular, o túbulo contorcido distal e o ducto coletor. O rim concentra e secreta esses fármacos na luz tubular, permitindo que os diuréticos alcancem concentrações mais altas no túbulo do que no sangue. Devido a esse efeito de concentração, os níveis terapêuticos dos diuréticos no sangue estão freqüentemente baixos, e os efeitos adversos não-renais são, amiúde, discretos.

Inibidores da Anidrase Carbônica

Os inibidores da anidrase carbônica, exemplificados pela **acetazolamida**, inibem a reabsorção de sódio através da inibição reversível e não-competitiva da anidrase carbônica II citoplasmática e anidrase carbônica IV luminal do túbulo proximal (Fig. 20.6). A inibição da anidrase carbônica resulta em aumento do aporte de bicarbonato de sódio nos segmentos mais distais do néfron. Grande parte desse bicarbonato de sódio é inicialmente excretada, resultando em diminuição aguda do volume plasmático (diurese). Todavia, no decorrer de vários dias de tratamento, o efeito diurético do fármaco é diminuído através da supra-regulação compensatória da reabsorção de $NaHCO_3$ e aumento da reabsorção de NaCl através dos seg-

mentos mais distais do néfron (por mecanismos que ainda não estão totalmente elucidados).

Com freqüência, o uso de inibidores da anidrase carbônica está associado a acidose metabólica leve a moderada, que se desenvolve não apenas em decorrência da inibição da secreção tubular proximal de H^+, mas também devido à inibição da anidrase carbônica nas células intercaladas secretoras de ácido do ducto coletor. A urina alcalinizada, que resulta da inibição da anidrase carbônica, aumenta a excreção urinária de ânions de ácidos orgânicos, incluindo a aspirina.

O uso clínico dos inibidores da anidrase carbônica é primariamente restrito a várias condições que dependem da anidrase carbônica (ver adiante). Além disso, os inibidores da anidrase carbônica são utilizados, em certas ocasiões, para restaurar o equilíbrio ácido-básico em pacientes com IC que apresentam alcalose metabólica, devido ao tratamento com diuréticos de alça.

Os inibidores da anidrase carbônica também possuem aplicações oftalmológicas. O epitélio do processo ciliar da câmara anterior do olho secreta cloreto de sódio no humor aquoso. Essa secreção de NaCl requer a atividade da anidrase carbônica, visto que parte da captação basolateral de Cl^- pelo epitélio ciliar exige o acoplamento de Cl^--HCO_3^- e a troca de Na^+-H^+, bem como o simporte de Na^+-HCO_3^-. O co-transportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ da membrana basolateral, NKCC1, medeia a maior parte da captação remanescente de Cl^- pelas células epiteliais ciliares. O **glaucoma** caracteriza-se por elevação da pressão na câmara anterior do olho. Esse distúrbio é habitualmente atribuído a uma obstrução parcial do efluxo do humor aquoso; todavia, em alguns casos, a produção excessiva de humor aquoso também pode contribuir. A inibição da anidrase carbônica no epitélio do processo ciliar diminui a secreção de humor aquoso e, portanto, pode reduzir a pressão intra-ocular elevada. Com freqüência, são utilizados inibidores da anidrase carbônica lipofílicos tópicos em combinação com antagonistas β-adrenérgicos tópicos no tratamento do glaucoma (ver Cap. 9).

A ascensão para altitudes de mais de 3.000 m acima do nível do mar predispõe vários órgãos, incluindo o cérebro, ao edema e a desequilíbrios iônicos. Os sintomas do **mal-das-montanhas agudo** podem incluir náusea, cefaléia, tonteira, insônia, edema pulmonar e confusão. A anidrase carbônica está envolvida na secreção de cloreto e de bicarbonato no líquido cefalorraquidiano pelo plexo coróide dos ventrículos cerebrais, e pode-se utilizar profilaticamente a inibição da anidrase carbônica contra o mal-das-montanhas agudo. Os mecanismos de ação ainda controvertidos incluem efeitos sobre o plexo coróide e o epêndima, sobre os centros de controle respiratório do cérebro e sobre a barreira hematoencefálica.

O tratamento da hiperuricemia ou da **gota** (ver Cap. 47) pode envolver a alcalinização da urina para aumentar a solubilidade urinária do ácido úrico. O aumento da solubilidade do ácido úrico impede a sua precipitação na urina, com conseqüente nefropatia por ácido úrico e nefrolitíase (cálculos renais). Pode-se efetuar uma alcalinização da urina com bicarbonato oral, suplementado, se necessário, com inibidor da anidrase carbônica para reduzir a reabsorção renal do bicarbonato filtrado.

Diurese Osmótica

Os diuréticos osmóticos, como o **manitol**, são pequenas moléculas filtradas no glomérulo, mas que não sofrem reabsorção subseqüente no néfron. Por conseguinte, representam uma força osmótica intraluminal que limita a reabsorção de água através dos segmentos do néfron permeáveis à água. O efeito dos agentes osmóticos é maior no túbulo proximal, onde ocorre a maior parte da reabsorção isosmótica de água. Algumas vezes, a perda excessiva de água em relação à excreção de sódio pode resultar em hipernatremia não-intencional. Alternativamente, o aumento do volume urinário associado à diurese osmótica pode promover uma natriurese vigorosa. Por conseguinte, convém proceder a uma cuidadosa monitoração do estado clínico do volume e dos eletrólitos séricos. O manitol é utilizado primariamente para o tratamento rápido (de emergência) da **pressão intracraniana aumentada**. Em situações de traumatismo cranioencefálico, hemorragia cerebral ou massa cerebral sintomática, pode-se aliviar a pressão intracraniana elevada, pelo menos transitoriamente, pela redução aguda do volume intravascular cerebral que ocorre após redução do volume vascular sistêmico induzida pelo manitol.

A diurese osmótica também pode ocorrer em conseqüência de estados patológicos. Dois exemplos comuns desse fenômeno são a hiperglicemia e o uso de agentes de contraste radiológico. Na hiperglicemia diabética, a carga filtrada de glicose ultrapassa a capacidade de reabsorção de glicose do túbulo proximal. Em conseqüência, quantidades significativas de glicose permanecem na luz do néfron e atuam como agente osmótico, aumentando a retenção de líquido na luz tubular e, portanto, diminuindo a reabsorção de líquido. Os agentes de contraste radiológico, que são empregados em estudos de imagem radiológica, são filtrados no glomérulo mas não reabsorvidos pelo epitélio tubular. Por conseguinte, os contrastes constituem uma carga osmótica capaz de produzir diurese osmótica. Em pacientes com estado cardiovascular limítrofe, a conseqüente redução do volume intravascular pode resultar em hipotensão ou insuficiência renal e/ou cardíaca secundária à redução da perfusão dos órgãos.

Diuréticos de Alça

Os denominados diuréticos de alça atuam no RAE da alça de Henle. Esses agentes causam inibição reversível e competitiva do co-transportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$, NKCC2, na membrana apical (luminal) das células epiteliais do RAE (Fig. 20.7). Além do efeito primário de inibir a reabsorção de Na^+ através do RAE, a inibição do transporte transcelular de NaCl também diminui ou abole a diferença de potencial transepitelial positivo na luz através do RAE. Em conseqüência, ocorre também inibição da reabsorção paracelular de cátions divalentes, particularmente cálcio e magnésio. Esse efeito resulta em aumento do aporte de cálcio e magnésio luminais nos locais distais de reabsorção no túbulo contorcido distal, podendo resultar em excreção aumentada de cálcio e de magnésio. A hipocalcemia e, em particular, a hipomagnesemia podem ser clinicamente significativas em alguns pacientes que necessitam de administração prolongada de agentes de alça. Além disso, o aumento do aporte distal de sódio aumenta a carga de Na^+ apresentada às células principais do ducto coletor. A carga aumentada de Na^+ estimula a secreção aumentada de K^+ e de prótons, predispondo à hipocalemia e alcalose metabólica. Em seu conjunto, as conseqüências clínicas do tratamento com diuréticos de alça são freqüentemente descritas como **alcalose com contração de volume**. A hipocalemia associada a diuréticos pode predispor a arritmias cardíacas na presença de insuficiência coronariana ou cardíaca.

O protótipo dos diuréticos de alça é a **furosemida**. Outros fármacos pertencentes a essa classe incluem a **bumetanida**, a **torsemida** e o **ácido etacrínico**. Todos esses agentes são, em geral, bem tolerados. Além de seus efeitos sobre o processamento renal de eletrólitos, os diuréticos de alça estão associa-

dos a **ototoxicidade** relacionada com a dose, presumivelmente devido ao processamento alterado de eletrólitos na endolinfa. Por esse motivo, deve-se evitar a co-administração de diuréticos de alça com aminoglicosídios (que também são ototóxicos; ver Cap. 32). As principais diferenças observadas entre os diuréticos de alça residem na sua potência e incidência de alergias. A bumetanida é aproximadamente 40 vezes mais potente do que os outros diuréticos de alça. A furosemida, a bumetanida e a torsemida, mas não o ácido etacrínico, são **derivados da sulfonamida**. Por conseguinte, o ácido etacrínico constitui uma opção terapêutica para pacientes alérgicos às “sulfas”.

Em virtude da alta capacidade de reabsorção de sódio do RAE, os diuréticos de alça proporcionam uma terapia de primeira linha para alívio agudo do edema pulmonar e edema periférico no contexto da insuficiência cardíaca. Os diuréticos de alça são capazes de reduzir o volume intravascular, contanto que as pressões de enchimento estejam diminuídas abaixo do limiar para a formação de edema pulmonar e periférico. Este foi o fundamento lógico para a administração intravenosa de furosemida no tratamento do edema pulmonar e edema periférico do Sr. R no caso descrito na introdução. A hipoalbuminemia, que resulta de uma síntese diminuída de albumina (doença hepática) ou de sua depuração aumentada (proteinúria nefrótica), pode diminuir a pressão oncótica intravascular e causar edema. Esses **estados edematosos** podem ser tratados com baixas doses de diuréticos de alça.

Os diuréticos de alça podem ser utilizados terapeuticamente para aumentar a diurese de cálcio, proporcionando, assim, um alívio agudo da **hipercalcemia**, em estados como o hiperparatireoidismo ou a hipercalcemia associada a processos malignos, causada pela secreção tumoral de proteína relacionada ao paratormônio ou outros hormônios calciotrópicos (ver Cap. 30). Os agentes de alça também são utilizados para resolver a **hipercalemia** causada por efeitos adversos de retenção de potássio de outros fármacos, ou por insuficiência renal com comprometimento da excreção urinária de K^+, no contexto de um aporte dietético normal ou aumentado de K^+.

Na **insuficiência renal aguda**, o aumento do fluxo urinário produzido pelos diuréticos de alça pode facilitar o controle clínico do equilíbrio hídrico na presença de diminuição da filtração glomerular. Entretanto, não há evidências para sustentar a opinião freqüentemente repetida de que o aumento do débito urinário em si intensifica intrinsecamente a recuperação das células epiteliais tubulares renais do evento isquêmico ou tóxico que precipitou a insuficiência renal aguda.

Tiazídicos

Os diuréticos tiazídicos inibem a reabsorção de cloreto de sódio no túbulo contornado distal (Fig. 20.8). Esses agentes atuam do lado apical (luminal) como antagonistas competitivos do co-transportador de Na^+-Cl^-, NCC1, na membrana luminal das células do túbulo contorcido distal. A natriurese modesta produzida pelos tiazídicos depende do fato de que 90% da reabsorção de sódio ocorrem proximalmente ao local de ação no néfron; todavia, os tiazídicos provocam efetivamente uma redução modesta do volume intravascular. A redução do volume intravascular, possivelmente combinada com um efeito vasodilatador direto ainda pouco elucidado, reduz a pressão arterial sistêmica.

O túbulo distal também constitui um local de reabsorção de cálcio regulada pelo paratormônio, através de canais de Ca^{2+}, TRPV5, independentes de voltagem. Os tiazídicos promovem um aumento na reabsorção transcelular de cálcio no túbulo contorcido distal. Esses fármacos têm sido utilizados para diminuir a perda urinária de Ca^{2+} na **osteoporose** (embora não seja mais uma prática comum na ausência de hipercalciúria) e para reduzir a hipercalciúria em pacientes que correm risco de **nefrolitíase**. O mecanismo pelo qual a inibição da captação de NaCl intensifica a entrada apical de Ca^{2+} ainda não está totalmente esclarecido, porém parte da resposta é mediada pela expressão aumentada do canal de Ca^{2+} TRPV5 na membrana apical e trocador de Na^+/Ca^{2+} na membrana basolateral. Além disso (e de modo mais especulativo), a diminuição da concentração intracelular de Cl^- que resulta da inibição do co-transporte de Na^+-Cl^- apical pelos tiazídicos pode favorecer a entrada de Cl^- através dos canais de Cl^- basolaterais, e a conseqüente hiperpolarização da membrana pode favorecer a entrada apical de Ca^{2+}.

A **hidroclorotiazida** é o protótipo dos diuréticos tiazídicos. Além de seus efeitos sobre o processamento renal dos eletrólitos, a hidroclorotiazida diminui a tolerância à glicose e pode desmascarar a presença de diabetes em pacientes com risco de comprometimento do metabolismo da glicose. O mecanismo desse efeito não é conhecido, mas pode ser atribuído ao comprometimento da secreção de insulina e/ou diminuição da sensibilidade periférica à insulina induzidos pelo fármaco. Os diuréticos tiazídicos não devem ser administrados concomitantemente com agentes antiarrítmicos que prolongam o intervalo QT (por exemplo, quinidina, sotalol), visto que a co-administração desses fármacos predispõe o paciente a *torsades de pointes* (taquicardia ventricular polimórfica, ver Cap. 18). O mecanismo desse efeito adverso pode estar relacionado com a hipocalemia induzida pelos tiazídicos, que aumenta o potencial de arritmias cardíacas (ver Cap. 18).

Os diuréticos tiazídicos constituem agentes de primeira linha para o tratamento da hipertensão (ver Cap. 24). Em numerosos estudos clínicos randomizados, foi constatado que esses fármacos reduzem tanto a mortalidade cardiovascular quanto a taxa de mortalidade total. Além disso, os diuréticos tiazídicos são freqüentemente utilizados com diuréticos de alça pelos seus efeitos diuréticos sinérgicos na IC. Esse sinergismo depende do fato de que a carga aumentada de Na^+, proveniente do RAE bloqueado pelo diurético de alça que chega ao TCD bloqueado pelo diurético tiazídico, deve prosseguir para o ducto coletor, que possui apenas uma capacidade limitada de supra-regular a reabsorção compensatória de Na^+. A dose de tiazídico precisa ser cuidadosamente considerada nesse contexto, visto que, à semelhança dos diuréticos de alça, os diuréticos tiazídicos podem aumentar a secreção de K^+ e de H^+ através de um aumento no aporte de Na^+ ao ducto coletor, resultando, assim, em desenvolvimento de alcalose metabólica hipocalêmica.

Os pacientes com comprometimento da secreção de vasopressina pela neuro-hipófise ou com comprometimento da sinalização pelo receptor de vasopressina V_2 das células principais do ducto coletor são incapazes de reabsorver água no néfron terminal. Esses pacientes produzem grandes volumes de urina hipotônica. O **diabetes insípido central** (secreção hipofisária deficiente de vasopressina) pode ser tratado com o agonista de vasopressina exógena, a **desmopressina** (ver Cap. 25). Os pacientes com **diabetes insípido nefrogênico** não respondem à desmopressina; entretanto, paradoxalmente, os diuréticos tiazídicos podem produzir uma *redução* modesta do fluxo urinário nessa situação. Acredita-se que, ao reduzir o volume intravascular e a taxa de filtração glomerular, os tiazídicos diminuem o volume de líquido tubular que chega ao ducto coletor, diminuindo, assim, o volume urinário.

Diuréticos do Ducto Coletor (Poupadores de Potássio)

Ao contrário de todas as outras classes de diuréticos, os diuréticos poupadores de potássio aumentam a reabsorção de potássio no néfron. Os agentes pertencentes a essa classe interrompem a reabsorção de Na^+ das células principais do ducto coletor através de dois mecanismos. Os agentes como a espironolactona inibem a biossíntese de novos canais de Na^+ nas células principais, enquanto os agentes como a amilorida e o triantereno bloqueiam a atividade dos canais de Na^+ na membrana luminal dessas células (Fig. 20.9).

O canal de sódio epitelial (ENaC) das células principais do ducto coletor é constituído pelas subunidades α, β e γ organizadas em um complexo com estequiometria (ainda controvertida) de $\alpha_2\beta\gamma$. O controle da expressão dos canais de sódio é regulado primariamente pela aldosterona, que é secretada pela zona glomerulosa do córtex da supra-renal, sob a regulação da angiotensina II e do potássio plasmático. A aldosterona circulante difunde-se nas células principais do ducto coletor e liga-se a um receptor intracelular de mineralocorticóides. A ativação do receptor de mineralocorticóides aumenta a transcrição dos mRNA que codificam proteínas envolvidas no processamento do Na^+, incluindo o ENaC expresso na membrana apical e a Na^+/K^+-ATPase expressa na membrana basolateral. A expressão aumentada do ENaC aumenta o fluxo de Na^+ através da membrana luminal, enquanto a atividade aumentada da Na^+/K^+-ATPase aumenta o fluxo de Na^+ do citoplasma para o interstício através da membrana basolateral. Essas duas ações da aldosterona aumentam a reabsorção de Na^+ e, portanto, aumentam o volume intravascular.

A **espironolactona** e a **eplerenona** inibem a ação da aldosterona através de sua ligação ao receptor de mineralocorticóides, impedindo a sua translocação nuclear. A **amilorida** e o **triantereno** são inibidores competitivos do canal de Na^+ ENaC na membrana apical das células epiteliais. Ambos os tipos de diuréticos poupadores de potássio podem causar **hipercalemia**, visto que a inibição da captação eletrogênica de Na^+ por ambos os mecanismos diminui o potencial de luz negativo transepitelial normal e, portanto, diminui a força propulsora para a secreção de potássio das células do ducto coletor. A captação reduzida de Na^+ através do ENaC também pode diminuir a secreção de H^+, levando ao desenvolvimento de **acidose metabólica**. A espironolactona inibe o receptor de androgênios, bem como o receptor de mineralocorticóides, e essa reatividade cruzada pode provocar efeitos adversos de impotência e ginecomastia nos homens. A eplerenona, que é mais seletiva, minimiza a incidência desses efeitos adversos.

Os diuréticos poupadores de potássio são diuréticos leves quando utilizados como única medicação, visto que o ducto coletor só absorve 1 a 5% do sódio filtrado. Entretanto, podem ser utilizados para potencializar a ação dos diuréticos de ação mais proximal, incluindo os diuréticos de alça. Em certas ocasiões, os diuréticos poupadores de potássio são utilizados em associação com tiazídicos para neutralizar os efeitos de perda de potássio dos tiazídicos. A amilorida e o triantereno constituem os fármacos de escolha para a síndrome de Liddle, uma forma mendeliana rara de hipertensão decorrente de mutações de ganho de função na subunidade β ou γ do canal de Na^+ ENaC.

Os diuréticos poupadores de potássio são utilizados clinicamente no tratamento da alcalose hipocalêmica secundária ao excesso de mineralocorticóides que pode acompanhar a IC, a insuficiência hepática e outros processos mórbidos associados a uma diminuição do metabolismo da aldosterona. A discreta ação diurética da espironolactona ou da eplerenona minimiza o risco de comprometimento cardiovascular em decorrência de uma diurese excessivamente rápida ou extensa, quando a pressão oncótica diminuída compromete a mobilização do líquido extravascular na vasculatura. Por conseguinte, os antagonistas dos receptores de mineralocorticóides constituem os diuréticos de escolha para o tratamento da ascite e do edema associados a um comprometimento da biossíntese de proteínas plasmáticas em decorrência de insuficiência hepática.

Os estudos realizados sugeriram que os antagonistas dos receptores de mineralocorticóides preservam a função cardíaca no contexto da isquemia coronariana e que esses agentes também retardam o desenvolvimento de IC. Tanto a espironolactona quanto a eplerenona reduzem a taxa de mortalidade em pacientes com IC e naqueles com disfunção cardíaca significativa (fração de ejeção inferior a 40%) após infarto do miocárdio. O mecanismo desse efeito pode estar relacionado com a inibição da fibrose cardíaca resultante de uma via parácrina de sinalização da aldosterona.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Este capítulo procedeu a uma revisão da fisiologia e fisiopatologia da regulação do volume extracelular. O controle do volume intravascular mantém uma pressão de perfusão adequada para os órgãos e assegura a capacidade dos rins de filtrar os produtos de degradação do plasma. A regulação do volume extracelular é efetuada por mecanismos neuro-hormonais integrados, que respondem a alterações no estresse da parede arterial e atrial. Esses hormônios modulam numerosas etapas no processamento renal de Na^+ e, portanto, mantêm um equilíbrio homeostático entre a ingestão dietética e a excreção de Na^+. Pode-se verificar a formação de edema quando o gradiente de pressão hidrostática capilar que favorece a filtração de líquido ultrapassa as forças oncóticas opostas que favorecem a entrada de líquido no espaço intravascular. O tratamento farmacológico da desregulação do volume extracelular envolve a modificação da sinalização neuro-hormonal e a inibição direta da reabsorção renal de Na^+. Os inibidores da ECA impedem a conversão da angiotensina I em angiotensina II; os fármacos dessa classe possuem importantes ações vasodilatadoras. Os antagonistas dos receptores de angiotensina também são úteis na interrupção do eixo angiotensina-aldosterona. Tanto os inibidores da ECA quanto os antagonistas dos receptores de angiotensina possuem efeitos benéficos ao diminuir a velocidade de progressão da hipertrofia e fibrose no coração, no rim e na vasculatura. Hoje em dia, o peptídio natriurético tipo B (nesiritida) é utilizado no tratamento da IC descompensada.

Os diuréticos são agentes que alteram a reabsorção de Na^+ no néfron e que, secundariamente, alteram a reabsorção e a secreção de outros íons. O reconhecimento da organização funcional do néfron é essencial para compreender os mecanismos dos diuréticos. Com a exceção dos diuréticos osmóticos, que aumentam o fluxo urinário através da retenção osmótica de água pelo néfron, uma classe específica de diuréticos atua sobre cada um dos quatro segmentos do néfron. Os inibidores da anidrase carbônica, como a acetazolamida, diminuem a reabsorção de sódio e de bicarbonato no túbulo proximal; os diuréticos de alça, como a furosemida, diminuem a reabsorção de sódio e de cloreto pela bomba de Na^+-K^+-$2Cl^-$ apical no ramo ascendente espesso da alça de Henle; os tiazídicos, como a hidroclorotiazida, inibem o co-transportador de Na^+-Cl^- apical no túbulo contorcido distal; e os diuréticos poupadores de potássio, como a espironolactona e a amilorida, inibem,

respectivamente, o receptor de aldosterona e o canal de Na^+ apical, ENaC, no ducto coletor. A aplicação mais importante dos diuréticos é no tratamento da hipertensão, enquanto o seu segundo uso mais importante consiste no tratamento do edema de qualquer etiologia.

Os futuros avanços na farmacologia da regulação do volume extracelular provavelmente irão enfocar a interrupção das vias hormonais implicadas na ruptura da homeostasia do volume. Essa pesquisa irá enfocar novos fármacos capazes de interromper o eixo de renina-angiotensina-aldosterona, incluindo inibidores da renina, inibidores da endopeptidase neutra, outros antagonistas dos receptores AT_1 e antagonistas seletivos dos receptores de aldosterona. Com a aprovação de fármacos com maior potência natriurética, os compostos miméticos do peptídio natriurético provavelmente irão desempenhar um papel cada vez mais importante no manejo da IC descompensada. Antagonistas específicos dos receptores de vasopressina V2 também serão cada vez mais utilizados em condições hipervolêmicas acompanhadas de elevação dos níveis ou da ação do ADH. Os fármacos que interrompem essas vias hormonais têm o potencial de modificar a fisiopatologia desses processos mórbidos e, portanto, de interromper a progressão da doença, enquanto regulam concomitantemente a reabsorção renal de Na^+.

■ *Leituras Sugeridas*

Ellison DH. Core curriculum in nephrology: disorders of sodium and water. *Am J Kidney Dis* 2005;46:356–361. (*Apresentação concisa da homeostase hidrossalina e de farmacologia*.)

Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006;69:2124–2130. (*Introdução à fisiologia e as indicações clínicas dessa nova classe de medicamentos*.)

Koeppen BM, Stanton BA, Koeppen BH. *Renal Physiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2006. (*Monografia concisa, mas completa, da fisiologia renal*.)

Okusa MD, Ellison DH. Physiology and pathophysiology of diuretic action. In: Seldin DW, Giebisch G, eds. *The kidney: physiology and pathophysiology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. (*Discussão completa da fisiologia e da fisiopatologia da ação diurética*.)

Silver MA. The natriuretic peptide system: kidney and cardiovascular effects. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:14–21. (*Revisão da fisiologia do peptídio natriurético na regulação do volume*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 20 Farmacologia da Regulação do Volume

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (ECA)				
Mecanismo — Através da inibição da ECA, diminuem a conversão da angiotensina (AT) I em AT II e, portanto, diminuem a vasoconstrição arteriolar, a síntese de aldosterona, a absorção tubular proximal renal de NaCl e a liberação de ADH. Os inibidores da ECA também inibem a degradação da bradicinina, portanto, aumentam a vasodilatação				
Captopril Enalapril Ramipril Benazepril Fosinopril Moexipril Perindopril Quinapril Trandolapril Lisinopril	Hipertensão Insuficiência cardíaca Nefropatia diabética Infarto do miocárdio	*Angioedema (mais freqüente em pacientes negros), agranulocitose, neutropenia* Tosse, edema, hipotensão, exantema, ginecomastia, hipercalemia, proteinúria	História de angioedema Estenose bilateral da artéria renal Insuficiência renal Gravidez	Os inibidores da ECA exibem três padrões de metabolismo: (1) administrados como fármacos ativos e processados a metabólitos ativos (por exemplo, captopril), (2) ésteres de pró-fármacos convertidos em metabólitos ativos no plasma (por exemplo, enalapril e ramipril), (3) administrados como fármacos ativos e excretados de modo inalterado (lisinopril) A tosse e o angioedema são causados pela ação da bradicinina; ocorre angioedema durante a primeira semana de tratamento em 0,1–0,2% dos pacientes, podendo ser potencialmente fatal A hipotensão e/ou a insuficiência renal aguda com a primeira dose são mais comuns em pacientes com estenose bilateral da artéria renal; a hipercalemia é mais comum quando os inibidores da ECA são utilizados em associação com diuréticos poupadores de potássio Os inibidores da ECA retardam a progressão da disfunção contrátil cardíaca na insuficiência cardíaca e após infarto do miocárdio e também retardam a progressão da nefropatia diabética Alguns relatos de casos sugerem que a co-administração com alopurinol pode predispor a reações de hipersensibilidade, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e anafilaxia
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II				
Mecanismo — Antagonizam a ação da angiotensina II no receptor AT I e também podem aumentar indiretamente a atividade de relaxamento vascular do receptor AT II				
Candesartana Irbesartana Losartana Telmisartana Valsartana	Hipertensão Nefropatia diabética Insuficiência cardíaca Infarto do miocárdio Prevenção do acidente vascular cerebral	*Raramente trombocitopenia, rabdomiólise, angioedema raro* Hipotensão, diarréia, astenia, tonteira	Estenose bilateral da artéria renal Gravidez	Também denominados bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) Não provocam tosse nem angioedema, mas podem ser vasodilatadores menos efetivos quando comparados com os inibidores da ECA Em combinação com inibidores da ECA, podem proporcionar um benefício em termos de sobrevida na insuficiência cardíaca grave; os antagonistas do receptor AT I também podem proteger contra o acidente vascular cerebral Inicialmente prescritos para pacientes com reações intoleráveis aos inibidores da ECA; todavia, hoje em dia são considerados como tratamento de primeira linha potencial para a hipertensão
PEPTÍDIO NATRIURÉTICO TIPO B (BNP)				
Mecanismo — Aumenta a concentração intracelular de cGMP, através de sua ligação ao receptor de guanilil ciclase particulado das células musculares lisas vasculares e células endoteliais, resultando em relaxamento do músculo liso				
Nesiritida	Insuficiência cardíaca agudamente descompensada	*Hipotensão, arritmias cardíacas, disfunção renal* Cefaléia, confusão, sonolência, tremor, prurido, náusea	Choque cardiogênico Pressão arterial inferior a 90	A nesiritida diminui a pressão capilar pulmonar em cunha, diminui a resistência vascular sistêmica e melhora os parâmetros de hemodinâmica cardíaca, como volume sistólico A nesiritida pode estar associada a uma menor incidência de arritmias do que a dobutamina O risco de hipotensão aumenta com a co-administração de inibidores da ECA; o tratamento com nesiritida também está associado a um risco aumentado de disfunção renal

ANTAGONISTAS DO RECEPTOR DE VASOPRESSINA 2 (V2) ***Mecanismo — Atividade antagonista potente no receptor de vasopressina 2 e atividade antagonista mais fraca no receptor V1, impedindo a reabsorção de água estimulada pela vasopressina através dos canais de aquaporina acoplados a V2 na membrana apical das células do ducto coletor***				
Conivaptana **Lixivaptana** **Tolvaptana**	Hiponatremia euvolêmica SIADH Insuficiência cardíaca Ascite cirrótica Doença renal policística autossômica dominante	*Fibrilação atrial* Hipotensão ortostática, hipertensão, edema periférico, reação no local de injeção, hipocalemia, sede, dispepsia, cefaléia, poliúria	Uso concomitante de potentes inibidores da 3A4 do citocromo P450 Hiponatremia hipovolêmica	A conivaptana é relativamente não-seletiva para os receptores V2 e V1 e deve ser administrada por via IV Por ocasião da edição deste livro, espera-se a aprovação dos agentes seletivos para V2 e biodisponíveis tolvaptana e lixivaptana Os antagonistas dos receptores V2 estão em fase de avaliação como agentes para retardar o crescimento de cistos renais estimulados pela vasopressina na doença renal policística autossômica dominante
INIBIDORES DA ANIDRASE CARBÔNICA ***Mecanismo — Inibem a reabsorção de sódio e de bicarbonato através da inibição não-competitiva e reversível da anidrase carbônica II citoplasmática do túbulo proximal e da anidrase carbônica IV luminal, resultando em aporte aumentado de bicarbonato de sódio nos segmentos mais distais do néfron***				
Acetazolamida	Mal-das-montanhas Insuficiência cardíaca Epilepsia Glaucoma	*Acidose metabólica, reações adversas às sulfonamidas (incluindo anafilaxia, discrasias sangüíneas, eritema multiforme, necrose hepática fulminante, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica)* Diarréia, perda de peso e de apetite, zumbido, náusea, vômitos, parestesias, sonolência, poliúria	Insuficiência da glândula supra-renal Glaucoma de ângulo fechado crônico Cirrose Hiponatremia/hipocalemia Acidose hiperclorêmica Doença hepática ou renal grave	O uso clínico está associado a acidose metabólica leve a moderada Em certas ocasiões, utilizada na insuficiência cardíaca para restaurar o equilíbrio ácido-básico A inibição da anidrase carbônica no processo ciliar do olho reduz a secreção de humor aquoso e, portanto, pode reduzir a pressão intra-ocular elevada no glaucoma Pode ser utilizada profilaticamente contra o mal-das-montanhas agudo, presumivelmente devido aos efeitos do fármaco sobre o plexo coróide e epêndima, os centros de controle respiratório do cérebro e a barreira hematoencefálica Os inibidores da anidrase carbônica alcalinizam a urina e aumentam a excreção urinária de ânions de ácido orgânicos endógenos (ácido úrico) e exógenos (aspirina); podem ser utilizados no tratamento da hiperuricemia ou da gota A aspirina aumenta a concentração plasmática de acetazolamida, resultando, potencialmente, em toxicidade do SNC
DIURÉTICOS OSMÓTICOS ***Mecanismo — Atuam como um osmol, filtrados no glomérulo, porém não reabsorvidos subseqüentemente no néfron; exercem uma força osmótica intraluminal e limitam a reabsorção de água através dos segmentos do néfron permeáveis à agua***				
Manitol	Edema cerebral Aumento da pressão intra-ocular Profilaxia da oligúria na insuficiência renal aguda	*Tromboflebite, acidose, convulsões, retenção urinária, edema pulmonar* Hipotensão, palpitações, desequilíbrio hídrico e/ou eletrolítico; diarréia, náusea, rinite	Anúria Desidratação grave Insuficiência cardíaca, congestão pulmonar ou disfunção renal após o início do manitol	Promove uma natriurese vigorosa; exige cuidadosa monitoração do estado do volume A perda de água maior que a excreção de sódio pode resultar em hipernatremia não intencional Utilizado primariamente para a redução rápida (de emergência) da pressão intracraniana na presença de traumatismo cranioencefálico, hemorragia cerebral ou massa cerebral sintomática; também utilizado raramente no tratamento da síndrome de compartimentos
DIURÉTICOS DE ALÇA ***Mecanismo — Inibem a reabsorção de sódio através da inibição reversível e competitiva do co-transportador de sódio-potássio-cloreto, NKCC2, na membrana apical (luminal) das células no ramo ascendente espesso da alça de Henle; reduzem também ou abolem a diferença de potencial transepitelial positivo na luz***				
Furosemida **Bumetanida** **Torsemida** **Ácido etacrínico**	Hipertensão Edema pulmonar agudo Edema associado a insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática ou disfunção renal Hipercalcemia Hipercalemia	*Hipotensão, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, pancreatite, anemia aplásica ou hemolítica, leucopenia, trombocitopenia* Contração do volume, alcalose, ototoxicidade (relacionada com a dose, hipocalemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, hiperglicemia, exantema, cãibras, espasticidade, cefaléia, visão turva, dispepsia, glicosúria	Hipersensibilidade às sulfonamidas (contra-indicação para a furosemida, a bumetanida e a torsemida) Anúria A co-administração com aminoglicosídios aumenta a ototoxicidade e a nefrotoxicidade	A bumetanida é aproximadamente 40 vezes mais potente do que outros diuréticos de alça; a furosemida, a bumetanida e a torsemida, mas não o ácido etacrínico, são derivados da sulfonamida Terapia de primeira linha para alívio agudo do edema pulmonar e do edema periférico na insuficiência cardíaca; os estados edematosos secundários à pressão oncótica diminuída da hipoalbuminemia (como na proteinúria nefrótica ou na doença hepática) podem ser tratados com baixas doses de diuréticos de alça Utilizados também para resolver os estados de hipercalcemia e hipercalemia

(*Continua*)

Resumo Farmacológico — Capítulo 20 Farmacologia da Regulação do Volume

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
DIURÉTICOS TIAZÍDICOS ***Mecanismo — Inibem a reabsorção de cloreto de sódio ao atuar como antagonistas competitivos no co-transportador de sódio-cloreto NCC1 na membrana apical (luminal) das células do túbulo contornado distal; promovem a reabsorção transcelular aumentada de cálcio no túbulo contornado distal***				
Hidroclorotiazida Bendroflumetiazida Hidroflumetiazida Politiazida Clortalidona Metolazona Indapamida	Hipertensão Adjuvantes nos estados edematosos associados a insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática, disfunção renal, terapia com corticosteróides e estrógenos	*Arritmias cardíacas, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, pancreatite, hepatotoxicidade, lúpus eritematoso sistêmico* Hipotensão, vasculite, fotossensibilidade, anormalidades eletrolíticas, alcalose metabólica hipocalêmica, hiperglicemia, hiperuricemia, dispepsia, cefaléia, visão turva, impotência, inquietação	Anúria Hipersensibilidade às sulfonamidas Co-administração com agentes que prolongam o intervalo QT	Agentes de primeira linha para o tratamento da hipertensão; também utilizados em associação com diuréticos de alça para obter um efeito diurético sinérgico na insuficiência cardíaca Utilizado para diminuir a hipercalciúria em pacientes com risco de nefrolitíase e (raramente) para diminuir a perda urinária de cálcio na osteoporose A hidroclorotiazida diminui a tolerância à glicose e pode desmascarar o diabetes em pacientes com risco de comprometimento do metabolismo da glicose Não devem ser administrados concomitantemente com agentes antiarrítmicos que prolongam o intervalo QT Em pacientes com diabetes insípido nefrogênico, os diuréticos tiazídicos podem produzir paradoxalmente uma redução modesta do fluxo urinário
DIURÉTICOS DO DUCTO COLETOR (POUPADORES DE POTÁSSIO) ***Mecanismo — A espironolactona e a eplerenona inibem a ação da aldosterona através de sua ligação ao receptor de mineralocorticóides, impedindo a sua translocação nuclear. A amilorida e o triantereno são inibidores competitivos do canal de sódio ENaC da membrana apical das células principais***				
Espironolactona Eplerenona	Hipertensão Edema associado a insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática (com ou sem ascite) ou síndrome nefrótica Hipocalemia Aldosteronismo primário Acne vulgar (espironolactona) Hirsutismo feminino (espironolactona)	*Acidose metabólica hipercalêmica, hemorragia gastrintestinal, agranulocitose, lúpus eritematoso sistêmico, câncer de mama (não estabelecido)* Ginecomastia, dispepsia, letargia, menstruação anormal, impotência, exantema	Anúria Hipercalemia Insuficiência renal aguda	Os diuréticos poupadores de potássio são diuréticos leves quando utilizados como única medicação; todavia, podem potencializar a ação de diuréticos de alça de ação mais proximal Em certas ocasiões, são utilizados em associação com tiazídicos para anular o efeito perdedor de potássio dos tiazídicos A espironolactona também antagoniza o receptor de andrógenos; essa reatividade cruzada pode provocar impotência e ginecomastia nos homens, porém proporciona uma vantagem terapêutica para mulheres com acne e hirsutismo; a eplerenona possui atividade menos antiandrogênica Utilizados no tratamento dos estados de alcalose hipocalêmica, secundariamente a um excesso de mineralocorticóides na insuficiência cardíaca, insuficiência hepática e outros estados mórbidos associados a uma diminuição do metabolismo da aldosterona Tanto a espironolactona quanto a eplerenona reduzem a mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca; o mecanismo pode estar relacionado com a inibição da fibrose cardíaca em decorrência de uma via parácrina de sinalização da aldosterona
Amilorida Triantereno	Hipertensão Síndrome de Liddle	*Doenças do sistema hematopoético, nefrotoxicidade (triantereno), acidose metabólica hipercalêmica* Hipotensão ortostática, hipercalemia, dispepsia, cefaléia	Iguais às da espironolactona	A amilorida e o triantereno são fármacos de escolha para o tratamento da síndrome de Liddle, uma forma mendeliana rara de hipertensão, devido a mutações de ganho de função na subunidade β ou γ do canal de sódio ENaC

21

Farmacologia do Tônus Vascular

Deborah Yeh Chong e Thomas Michel

Introdução
Caso
Fisiologia da Contração e do Relaxamento do Músculo Liso Vascular
Resistência e Capacitância Vasculares
Contração e Relaxamento do Músculo Liso Vascular
Regulação do Tônus Vascular
Endotélio Vascular
Sistema Nervoso Autônomo
Mecanismos Neuro-Hormonais
Mecanismos Locais
Classes e Agentes Farmacológicos
Nitratos Orgânicos e Nitroprussiato de Sódio
Mecanismo de Ação
Farmacocinética
Tolerância Farmacológica
Efeitos dos Nitratos Além da Vasodilatação
Contra-Indicações
Inibidores da Fosfodiesterase
Bloqueadores dos Canais de Ca^{2+}
Mecanismo de Ação
Classes Químicas
Farmacocinética
Toxicidade e Contra-Indicações
Ativadores dos Canais de K^+
Antagonistas dos Receptores de Endotelina
Outros Fármacos que Modulam o Tônus Vascular
Hidralazina
Antagonistas α_1-Adrenérgicos
Antagonistas β-Adrenérgicos
Bloqueadores do Sistema Renina-Angiotensina
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Juntamente com o débito cardíaco, o **tônus vascular** (i. é, o grau de contração do músculo liso vascular) determina a suficiência de perfusão dos tecidos do corpo. A importância do tônus vascular é ressaltada pelo amplo espectro de estados mórbidos — que incluem desde a angina de peito até a hipertensão, o fenômeno de Raynaud e a enxaqueca — associados a uma desregulação do tônus vascular. Com a melhor compreensão dos principais fatores que governam a regulação do diâmetro dos vasos sangüíneos no nível molecular, tornou-se evidente que o organismo necessita de uma complexa série de mecanismos para manter o tônus vascular apropriado na presença de diversos estímulos. As estratégias farmacológicas de intervenção nessas vias reguladoras já levaram a numerosos tratamentos bem-sucedidos de distúrbios do tônus vascular e fornecem a esperança de que, no futuro próximo, iremos dispor de tratamentos ainda mais apropriados para o manejo dos múltiplos tipos de distúrbios vasculares.

■ Caso

GF, um homem de 63 anos de idade com história de hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia, começa a sofrer episódios de dor torácica ao fazer esforços. Uma semana depois do primeiro episódio, GF tem uma crise de dor torácica enquanto corta a grama. Vinte minutos depois de ter começado a sentir dor, GF toma dois comprimidos de nitroglicerina sublingual de sua esposa. Dentro de poucos minutos após tomar o medicamento, sente-se muito melhor. Com efeito, GF sente-se tão bem que resolve tomar uma das pílulas de sildenafil (Viagra®) que um amigo lhe havia oferecido anteriormente. Alguns minutos depois de tomar sildenafil, GF apresenta rubor e dor de cabeça latejante e sente o coração disparado. Ao levantar-se, sente tonteira e desmaia. É imediatamente levado ao departamento de emergência, onde descobrem que está com hipotensão grave. É rapidamente colocado em decúbito dorsal com as pernas elevadas e monitorado até recuperar a consciência. O médico considera a administração de um agonista α-adrenérgico, como a fenilefrina, mas a rápida melhora da hipotensão do paciente após ter sido colocado em decúbito dorsal sugere não haver necessidade de intervenção farmacológica. Após a recuperação de GF, o médico discute com ele os perigos de tomar medicamentos sem prescrição e, especificamente, o risco da administração concomitante de nitratos orgânicos e sildenafil.

QUESTÕES

■ **1.** Qual o mecanismo pelo qual a nitroglicerina sublingual atua tão rapidamente para aliviar a dor torácica?
■ **2.** Quais os efeitos adversos comuns da nitroglicerina?
■ **3.** Como o sildenafil e os nitratos orgânicos podem interagir para precipitar hipotensão grave?

- **4.** Os anti-hipertensivos não-nitratos, como os bloqueadores dos canais de cálcio, também estão contra-indicados para homens que fazem uso de sildenafil? Como os mecanismos de ação dos fármacos podem ser utilizados para prever possíveis interações medicamentosas ou ausência de interações?

FISIOLOGIA DA CONTRAÇÃO E DO RELAXAMENTO DO MÚSCULO LISO VASCULAR

O tônus vascular constitui um regulador essencial da perfusão tecidual, que determina se os tecidos estão recebendo O_2 e nutrientes em quantidades suficientes para suprir suas demandas. O delicado equilíbrio entre o suprimento e a demanda de O_2 é crítico para a função de todos os tecidos, especialmente para o miocárdio. O tônus vascular é um importante determinante do suprimento e da demanda de O_2 do miocárdio. O suprimento de O_2 do miocárdio depende do tônus das artérias coronárias, enquanto a demanda de O_2 do miocárdio depende do tônus das arteríolas sistêmicas, vasos de resistência e das veias (vasos de capacitância).

RESISTÊNCIA E CAPACITÂNCIA VASCULARES

O tônus da porção arterial da circulação e o da porção venosa desempenha papéis importantes, ainda que distintos, na modulação do equilíbrio da demanda de O_2 do miocárdio. Os principais determinantes da demanda de O_2 do miocárdio são a freqüência cardíaca, a contratilidade e a tensão da parede ventricular. A tensão da parede pode ser expressa da seguinte maneira:

$$\sigma = (P \times r)/2h \qquad \text{Equação 21.1}$$

onde σ é a tensão da parede, *P* é a pressão ventricular, *r* é o raio da câmara ventricular e *h* é a espessura da parede ventricular. As tensões da parede ventricular e diastólica são influenciadas pelo tônus arteriolar sistêmico e venoso, respectivamente. O tônus arteriolar controla diretamente a **resistência vascular sistêmica** e, portanto, a pressão arterial:

$$PAM = RVS \times DC \qquad \text{Equação 21.2}$$

onde *PAM* é a pressão arterial média, *RVS* é a resistência vascular sistêmica e *DC* o débito cardíaco. Durante a sístole, a pressão intraventricular pode ultrapassar a pressão arterial para a ejeção do sangue. A **pós-carga** — definida como a tensão da parede ventricular sistólica — é equivalente à resistência que o ventrículo deve superar para a ejeção de seu conteúdo. Pressupondo não haver nenhuma obstrução entre o ventrículo e a aorta, a pressão arterial sistêmica aproxima-se, portanto, da tensão da parede ventricular sistólica, isto é, pós-carga.

Enquanto a *resistência* da circulação arterial constitui o parâmetro mais importante determinado pelo tônus arteriolar, a da *capacitância* da circulação venosa é o parâmetro mais importante determinado pelo tônus venoso. Por sua vez, a **capacitância venosa** regula o volume de sangue que retorna ao coração, um importante determinante do volume diastólico final do coração. A **pré-carga** — definida como a tensão da parede ventricular diastólica final — é equivalente ao estiramento das fibras ventriculares imediatamente antes da contração, que corresponde à pressão ou volume diastólico final. Por conseguinte, o tônus venoso determina a tensão da parede ventricular diastólica final (i. é, pré-carga). A Fig. 21.1 e o Quadro 21.1 mostram como o suprimento e a demanda de O_2 do miocárdio dependem do tônus das artérias coronárias, arteríolas sistêmicas e veias de capacitância, e também fornecem um resumo simplificado de como a modulação do tônus desses diferentes tipos de vasos pode alterar parâmetros importantes da fisiologia cardiovascular. (Ver Cap. 24 para um diagrama dos determinantes globais do suprimento e da demanda de O_2 do miocárdio.)

O suprimento e a demanda de O_2 do miocárdio devem ser cuidadosamente equilibrados para assegurar uma perfusão adequada dos tecidos. Ocorre **isquemia** quando a diminuição de perfusão leva a um déficit de O_2. (Em contrapartida, ocorre **hipoxia** quando há privação de O_2, apesar de uma perfusão adequada.) Ocorre **isquemia do miocárdio** quando o suprimento e a demanda de O_2 do miocárdio estão desequilibrados, de modo que o fluxo sangüíneo coronário não consegue suprir totalmente as necessidades de O_2 do coração. Embora existam numerosas causas potenciais de desequilíbrio entre suprimento e demanda de O_2, a maioria das causas de isquemia do miocárdio — particularmente coronariopatia — envolve algum aspecto de anormalidade do tônus vascular. Para uma discussão mais pormenorizada da fisiopatologia da isquemia do miocárdio e de outras doenças associadas a tônus vascular anormal, ver Cap. 24.

A dor torácica, denominada **angina de peito**, constitui um sintoma comum, porém nem sempre presente, de isquemia do miocárdio. Tendo em vista os fatores de risco de doença coronária de GF (i. é, diabetes, hipertensão, hipercolesterolemia, idade e sexo masculino) e os sintomas de dor torácica ao esforço quando estava cortando a grama, é provável que a sua dor no tórax tenha sido uma manifestação de angina de peito. Um tratamento comum para a angina de peito consiste no uso de **nitroglicerina**, um agente que diminui o tônus vascular (ver adiante) e que, portanto, melhora o desequilíbrio entre o suprimento e a demanda de O_2 do miocárdio. Com efeito, GF teve alívio da dor torácica após tomar a nitroglicerina de sua esposa. Para compreender melhor a ação da nitroglicerina e de outros moduladores do tônus vascular, é essencial conhecer os mecanismos moleculares que regulam a contração e o relaxamento do músculo liso vascular.

CONTRAÇÃO E RELAXAMENTO DO MÚSCULO LISO VASCULAR

Os reguladores do tônus vascular influenciam o aparelho contrátil de actina-miosina das células musculares lisas vasculares. A exemplo de outras células musculares, a interação actina-miosina leva à contração e é regulada pela contração intracelular de cálcio (Ca^{2+}) (Fig. 21.2). Um gradiente transmembrana acentuado de concentração de Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_{extracelular} = 2 \times 10^{-3}$ M; $[Ca^{2+}]_{intracelular} = 10^{-7}$ M) é mantido pela relativa falta de permeabilidade da membrana plasmática aos íons Ca^{2+} e por bombas da membrana que removem ativamente o Ca^{2+} do citoplasma. A estimulação das células musculares lisas vasculares pode aumentar a concentração citoplasmática de Ca^{2+} através de dois mecanismos. Em primeiro lugar, o Ca^{2+} pode penetrar na célula através de **canais seletivos de Ca^{2+} regulados por voltagem** no sarcolema. Em segundo lugar, a liberação do $[Ca^{2+}]$ intracelular do retículo sarcoplasmático pode produzir aumento do Ca^{2+} citoplasmático. A **vasoconstrição** (i. é, contração do músculo liso vascular) é comumente iniciada pela abertura dos **canais de Ca^{2+} do tipo L regulados por voltagem** no sarcolema durante

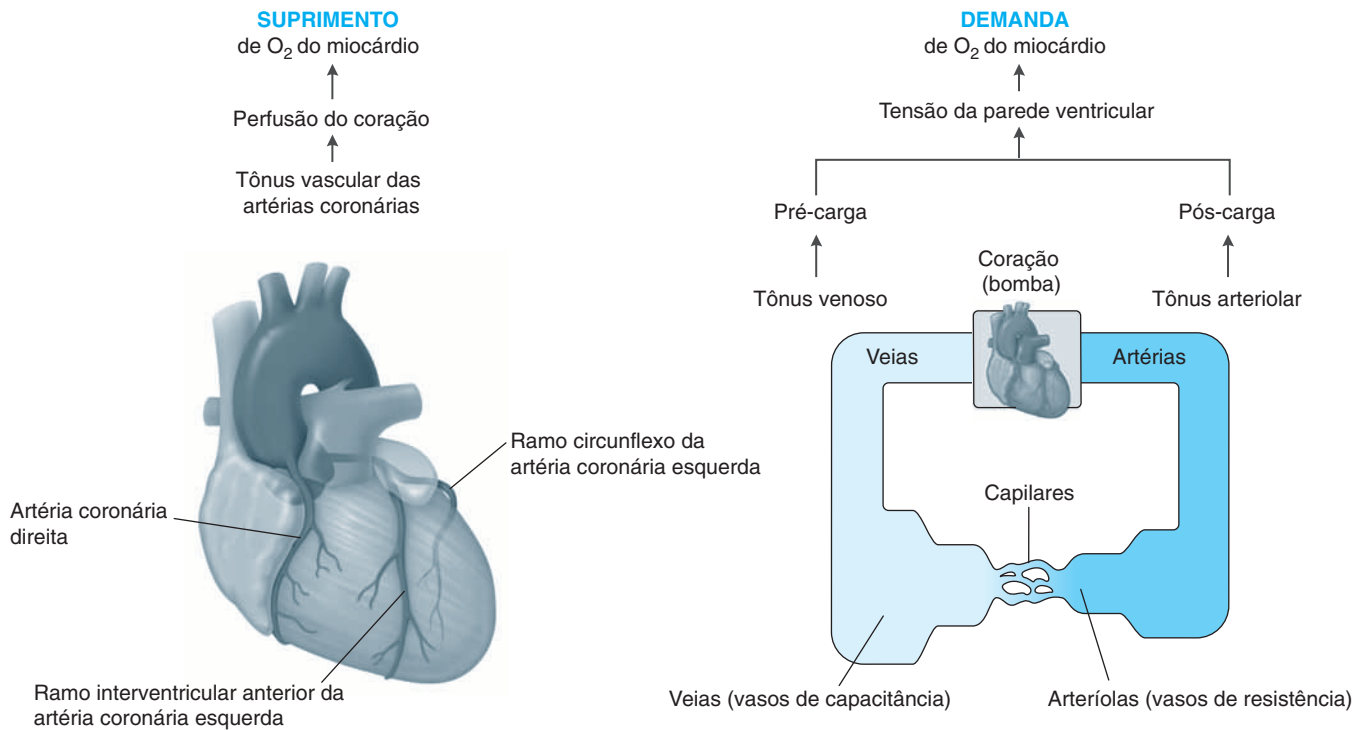



Fig. 21.1 Suprimento e demanda de oxigênio do miocárdio. O suprimento de O_2 do miocárdio (**painel à esquerda**) é determinado pela perfusão do coração, que, por sua vez, é determinada pelo tônus vascular das artérias coronárias (entre outros fatores). As principais artérias coronárias são mostradas sobre a superfície epicárdica do coração. A demanda de O_2 do miocárdio (**painel à direita**) é determinada pela tensão da parede ventricular, que é uma função tanto da pré-carga (tônus venoso) quanto da pós-carga (tônus arteriolar). O tônus venoso determina a demanda de O_2 do miocárdio ao regular a quantidade de sangue que retorna ao coração, o que, por sua vez, determina a tensão da parede ventricular diastólica final. O tônus arteriolar determina a demanda de O_2 do miocárdio ao regular a resistência vascular sistêmica (RVS), isto é, a pressão contra a qual o coração deve contrair-se. Por conseguinte, o tônus arteriolar determina a tensão sistólica da parede ventricular.

a despolarização da membrana plasmática. Os canais de Ca^{2+} abertos medeiam o fluxo de Ca^{2+} no citoplasma e a ativação da calmodulina (CaM). O complexo Ca^{2+}–CaM liga-se à **cinase das cadeias leves de miosina**, ativando-a; esta enzima fosforila as cadeias leves de miosina-II. Quando a cadeia leve é fosforilada, a cabeça da miosina pode interagir com um filamento de actina, resultando em contração do músculo liso (Fig. 21.3, painel da esquerda).

A **vasodilatação** (i. é, relaxamento do músculo liso vascular) ocorre com a desfosforilação das cadeias leves de miosina. A desfosforilação é potencializada quando a **guanilil ciclase** (discutida adiante) é ativada no interior da célula muscular lisa. A guanilil ciclase ativada aumenta a produção de **3′5′-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP)**. O cGMP estimula a **proteinocinase dependente de cGMP**, que, a seguir, ativa a **fosfatase da cadeia leve de miosina**. A desfosforilação da

QUADRO 21.1 Relação entre o Tônus Vascular e os Parâmetros da Fisiologia Vascular

TIPO DE VASO	PARÂMETRO DA FISIOLOGIA CARDIOVASCULAR
Artérias coronárias	Suprimento de O_2 do miocárdio
Arteríolas	Pós-carga Demanda de O_2 do miocárdio Perfusão regional do miocárdio
Veias de capacitância	Acúmulo venoso Pré-carga Demanda de O_2 do miocárdio

Em um modelo simplificado, é possível prever os efeitos dos agentes farmacológicos sobre a fisiologia cardiovascular com base no tipo de vaso sobre o qual atuam os agentes. Assim, os dilatadores das artérias coronárias aumentam o suprimento de O_2 do miocárdio. Os dilatadores arteriolares diminuem a pós-carga, enquanto os venodilatadores diminuem a pré-carga; tanto os dilatadores arteriolares quanto os venodilatadores diminuem a demanda de O_2 do miocárdio.

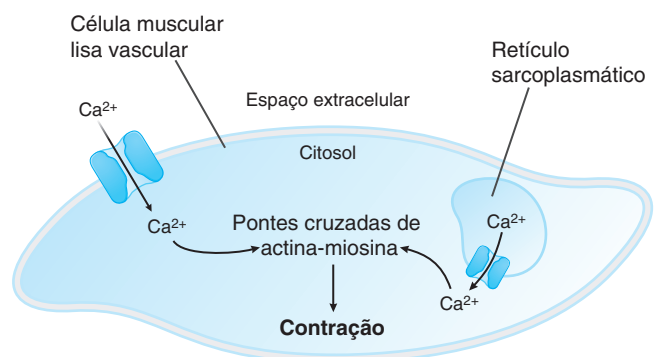



Fig. 21.2 Fontes de Ca^{2+} para a contração das células musculares lisas vasculares. A concentração citosólica de Ca^{2+} apresenta-se baixa (10^{-7} M), enquanto as concentrações de Ca^{2+} extracelular e do retículo sarcoplasmático estão elevadas (2×10^{-3} M). O Ca^{2+} pode penetrar no citoplasma da célula muscular lisa vascular a partir do espaço extravascular ou do retículo sarcoplasmático através de canais seletivos para o Ca^{2+}. A concentração aumentada de Ca^{2+} no citosol dá início à contração ao promover a formação de pontes cruzadas de actina-miosina.

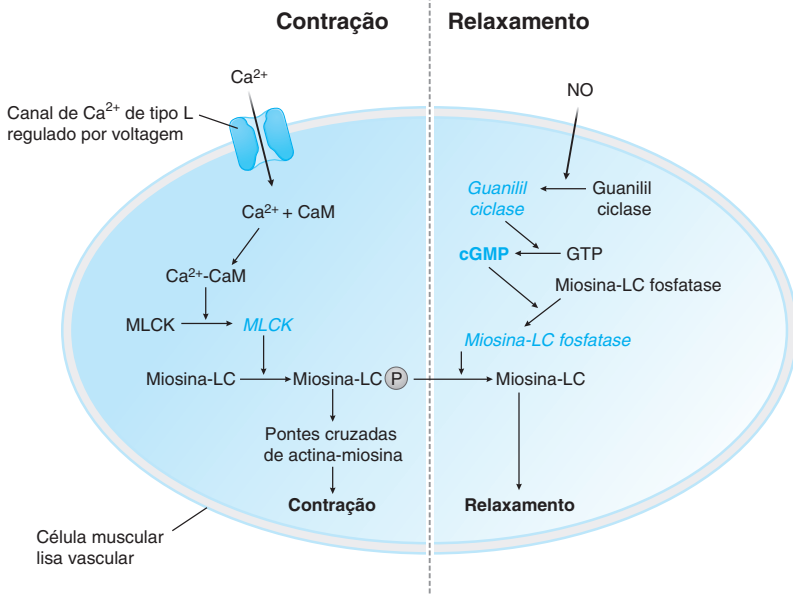



Fig. 21.3 Mecanismo de contração e relaxamento da célula muscular lisa vascular. A contração e o relaxamento da célula muscular lisa vascular são controlados pela ação coordenada de vários mediadores de sinalização intracelulares. A entrada de Ca^{2+} através dos canais de Ca^{2+} de tipo L regulados por voltagem (**painel à esquerda**) constitui o estímulo inicial para a contração. A entrada de Ca^{2+} na célula ativa a calmodulina (CaM). O complexo Ca^{2+}–CaM ativa a cinase da cadeia leve de miosina (MLCK) que fosforila a cadeia leve de miosina (Miosina-LC). A miosina-LC fosforilada interage com a actina, formando pontes cruzadas de actina-miosina, um processo que dá início à contração da célula muscular lisa vascular. O relaxamento (**painel à direita**) consiste em uma série coordenada de etapas, que atuam para desfosforilar (e, portanto, para inativar) a miosina-LC. O óxido nítrico (NO) difunde-se para o interior da célula e ativa a guanilil ciclase. A guanilil ciclase ativada catalisa a conversão do trifosfato de guanosina (GTP) em 3′,5′-monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). O cGMP ativa a miosina-LC fosfatase, que desfosforila a cadeia leve de miosina, impedindo a formação de pontes cruzadas de actina-miosina. Em conseqüência, ocorre relaxamento da célula muscular lisa vascular. A forma ativa de cada enzima está indicada em itálico e na cor *azul*.

cadeia leve de miosina inibe a interação da cabeça da miosina com a actina, resultando em relaxamento do músculo liso (Fig. 21.3, painel da direita).

REGULAÇÃO DO TÔNUS VASCULAR

O tônus vascular é governado por uma variedade de mecanismos. Pesquisas recentes ressaltaram a importância das interações entre as células endoteliais vasculares e as células do músculo liso vascular no controle do tônus vascular. O sistema nervoso autônomo e diversos mediadores neuro-hormonais também controlam a contração e o relaxamento do músculo liso vascular. Muitos desses mecanismos fisiológicos proporcionam a base para as pesquisas atuais na descoberta de fármacos.

Endotélio Vascular

Nessas últimas duas décadas, as pesquisas realizadas elucidaram vários modos de sinalização no endotélio vascular para o controle do tônus vascular. As células endoteliais elaboram numerosos mediadores de sinalização e alteram a expressão de muitos genes em resposta a diversos estímulos. A seguir, são discutidos dois dos alvos mais importantes do ponto de vista farmacológico: o óxido nítrico e a endotelina.

Óxido Nítrico

O papel obrigatório das células endoteliais na regulação do tônus vascular foi reconhecido pela primeira vez com a observação de que a acetilcolina provoca a vasoconstrição quando aplicada diretamente a vasos sangüíneos cujo endotélio foi removido, enquanto causa vasodilatação quando aplicada a vasos normalmente endotelizados (Fig. 21.4). Foi aventada a hipótese de que a estimulação colinérgica muscarínica do endotélio induz à produção de uma molécula relaxante nas células endoteliais que, a seguir, difunde-se para as células subjacentes do músculo liso vascular, ativando a guanilil ciclase. A suposta substância vasodilatadora foi denominada **fator de relaxamento derivado do endotélio** ou (**EDRF, *endothelial-derived relaxing factor***).

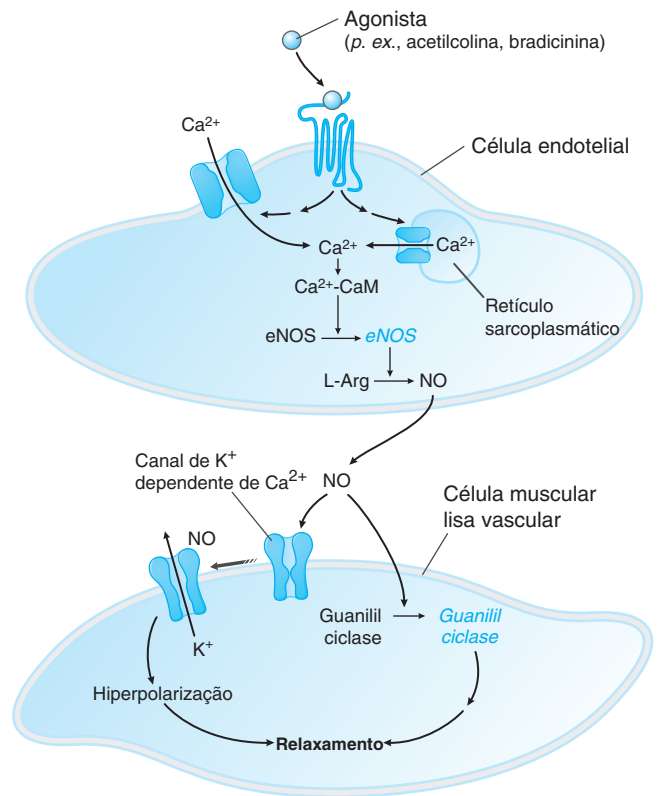



Fig. 21.4 Regulação endotelial do relaxamento do músculo liso vascular mediado pelo óxido nítrico. A produção de óxido nítrico (NO) pelas células endoteliais controla a extensão de relaxamento do músculo liso vascular. A produção de NO é estimulada por agonistas, como a acetilcolina ou a bradicinina. A estimulação dos receptores por esses agonistas ativa sistemas de segundos mensageiros de Ca^{2+} e promove a entrada direta do Ca^{2+} no citosol. O aumento do Ca^{2+} citosólico ativa o complexo de Ca^{2+}-calmodulina, que estimula a óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), uma enzima que catalisa a formação de NO a partir da L-arginina (L-Arg, um aminoácido). O NO difunde-se da célula endotelial para as células musculares lisas vasculares subjacentes, onde ativa a guanilil ciclase, promovendo o relaxamento da célula muscular lisa (ver Fig. 21.3). O NO também pode ativar diretamente os canais de K^+ dependentes de Ca^{2+}. Essa via de sinalização paralela contribui para o relaxamento através da hiperpolarização da célula muscular lisa. A forma ativa de cada enzima está indicada em itálico e na cor *azul*.

Antes do reconhecimento da identidade molecular do EDRF como sendo o ácido nítrico (NO), sabia-se que a **nitroglicerina** — um nitrato orgânico comumente prescrito para a angina de peito — era metabolizada no organismo, formando NO, e sabia-se também que o NO causava relaxamento do músculo liso vascular. Com base nesses achados, foi sugerido e, posteriormente, confirmado que o EDRF liberado pelas células endoteliais consiste em NO, um gás que reage com uma ampla diversidade de biomoléculas para desencadear respostas celulares.

Embora a acetilcolina tenha sido o primeiro ligante identificado que promove a síntese de NO nas células endoteliais, vários outros mediadores também foram descritos. O estresse do cisalhamento, a acetilcolina, a histamina, a bradicinina, a esfingosina 1-fosfato, a serotonina, a substância P e o ATP podem, todos eles, induzir um aumento da síntese de NO pelas células endoteliais vasculares. O NO é sintetizado por uma família de NO sintases ativadas por Ca^{2+}–CaM. A **isoforma endotelial do óxido nítrico sintase (eNOS)** é responsável pela síntese de NO nas células endoteliais; essa enzima desempenha um papel crítico no controle do tônus vascular e na agregação plaquetária. A importância do NO na regulação do tônus vascular é reforçada pela observação de que os camundongos com deficiência de eNOS são hipertensos.

Evidências recentes sugerem que o NO pode produzir vasodilatação não apenas através da ativação da guanilil ciclase, mas também através da ativação dos canais de K^+ dependentes de Ca^{2+} nas células musculares lisas vasculares (Fig. 21.4). O NO parece ativar diretamente esses canais de K^+ através de um mecanismo independente da guanilil ciclase, levando à hiperpolarização das células e, subseqüentemente, à vasodilatação. (Ver adiante para uma explicação mais detalhada do processo pelo qual a abertura dos canais de K^+ leva à hiperpolarização e à vasodilatação.)

Endotelina

A **endotelina** é um peptídio vasoconstritor de 21 aminoácidos. Trata-se do vasoconstritor endógeno mais potente descoberto até hoje. A endotelina pode ser considerada uma imagem "especular" funcional do NO: trata-se de um potente vasoconstritor derivado do endotélio, enquanto o NO é um potente vasodilatador derivado do endotélio. Além de seus efeitos sobre a vasculatura, a endotelina possui ações inotrópicas e cronotrópicas positivas sobre o coração e contribui no processo de remodelagem no sistema cardiovascular. Os mecanismos propostos de remodelagem induzida pela endotelina consistem em neoproliferação da íntima e aumento do depósito de colágeno, resultando em fibrose. A endotelina também desempenha um importante papel nos pulmões, nos rins e no cérebro. Foram identificadas três isoformas da endotelina — **ET-1**, **ET-2** e **ET-3**. A ET-1 — a isoforma principalmente envolvida nas ações cardiovasculares — é produzida pelas células endoteliais (e pelas células musculares lisas vasculares em condições inflamatórias) e parece atuar localmente, de modo parácrino ou autócrino. A concentração local de ET-1 no interior da parede vascular é mais de 100 vezes superior à da circulação, visto que a ET-1 é secretada principalmente no lado basal das células endoteliais (Fig. 21.5). Os precursores da endotelina são processados de modo proteolítico em duas etapas para produzir os peptídios ativos maduros. Inicialmente, a **pré-pró-endotelina** é clivada em **endotelina grande**. Em segundo lugar, a endotelina grande é clivada pela **enzima conversora de endotelina** em endotelina. Existem dois subtipos de receptores de endotelina, ET_A e ET_B. Ambos os subtipos ET_A e ET_B são receptores acoplados à proteína G, cujos efetores provavelmente envolvem vias moduladas pela fosfolipase C. A ET-1 liga-se a receptores ET_A nas células musculares lisas vasculares bem como a receptores ET_B endoteliais e células musculares lisas vasculares. Os receptores ET_A existentes nas células musculares lisas vasculares medeiam a vasoconstrição. Os receptores ET_B localizam-se predominantemente nas células endoteliais vasculares, onde medeiam a vasodilatação através da liberação de prostaciclina e NO. Os receptores ET_B também são encontrados nas células musculares lisas vasculares, onde medeiam a vasoconstrição.

Fig. 21.5 Efeitos da endotelina sobre a parede do vaso sangüíneo. A endotelina medeia tanto a contração quanto o relaxamento das células musculares lisas vasculares. Os precursores da endotelina nas células endoteliais são processados à endotelina-1. A endotelina-1 é secretada no lado basal da célula endotelial, onde interage com os receptores ET_A e ET_B presentes nas células musculares lisas vasculares. A ativação desses receptores estimula a contração através de mecanismos que ainda não estão totalmente elucidados. Os receptores ET_B também são expressos nas células endoteliais. A ativação do ET_B da célula endotelial estimula a ciclooxigenase (COX), que catalisa a formação de prostaciclina a partir do ácido araquidônico. A prostaciclina difunde-se da célula endotelial para a membrana da célula muscular lisa vascular, onde se liga ao receptor de isoprostanóide (IP), ativando-o. A ativação do receptor ET_B também estimula a óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), que catalisa a formação de NO a partir da arginina (L-Arg). Tanto a prostaciclina quanto o NO estimulam o relaxamento da célula muscular lisa vascular.

Sistema Nervoso Autônomo

A inervação autônoma constitui um importante determinante do tônus vascular. O sistema nervoso simpático possui uma influência significativa sobre o tônus vascular. A descarga de certos neurônios pós-ganglionares simpáticos libera norepinefrina das terminações nervosas que terminam em células musculares lisas vasculares. A ativação dos receptores α_1-adrenérgicos sobre as células musculares lisas vasculares provoca vasoconstrição, enquanto a ativação dos receptores β_2-adrenérgicos sobre as células musculares lisas vasculares

induz vasodilatação. Tipicamente, o efeito da norepinefrina nos receptores α_1-adrenérgicos é maior do que seu efeito nos receptores β_2-adrenérgicos, particularmente em órgãos que recebem um fluxo diminuído de sangue durante as respostas de "luta ou fuga" (i. é, pele e vísceras). Por conseguinte, o efeito final da norepinefrina nesses leitos vasculares é tipicamente vasoconstritor. Em contrapartida, como os vasos sangüíneos não são inervados por fibras parassimpáticas, o sistema nervoso parassimpático exerce pouca influência sobre o tônus vascular.

Mecanismos Neuro-Hormonais

Muitos mediadores neuro-hormonais atuam sobre as células musculares lisas vasculares, as células endoteliais e os neurônios, regulando o tônus vascular. Por exemplo, as catecolaminas circulantes da glândula supra-renal (i. é, epinefrina) podem influenciar o tônus vascular através dos receptores α_1-adrenérgicos e β_2-adrenérgicos presentes nas células musculares lisas vasculares: conforme assinalado anteriormente, a estimulação dos receptores α_1-adrenérgicos leva à vasoconstrição, enquanto a estimulação dos receptores β_2-adrenérgicos provoca vasodilatação. Outros exemplos de mediadores neuro-hormonais incluem a angiotensina II, que estimula o receptor de angiotensina II do subtipo 1 (AT_1) a produzir vasoconstrição das arteríolas e aumento do volume intravascular; a aldosterona, que atua através do receptor de mineralocorticóides para aumentar o volume intravascular; os peptídios natriuréticos, que promovem a natriurese renal (excreção de sódio) em situações de sobrecarga de volume, e o hormônio antidiurético/arginina vasopressina, que estimula os receptores V_1 arteriolares a produzir constrição das arteríolas e que também ativa os receptores V_2 renais, aumentando o volume intravascular. Todos esses mediadores, que também desempenham importantes funções na regulação do volume, são discutidos de modo mais pormenorizado no Cap. 20.

Mecanismos Locais

O tônus vascular também é modulado por um conjunto de mecanismos de controle locais. A auto-regulação é um mecanismo homeostático em que as células lisas vasculares respondem às elevações e ou reduções da pressão de perfusão através de vasoconstrição ou vasodilatação, respectivamente, para preservar o fluxo sangüíneo em um nível relativamente constante (Fluxo = Pressão de Perfusão/Resistência). O tônus vascular e, portanto, o fluxo sangüíneo também são governados por metabólitos — como H^+, CO_2, O_2, adenosina, lactato e K^+ — produzidos no tecido circundante. Os mecanismos locais de regulação do tônus vascular predominam nos leitos vasculares dos órgãos essenciais (p. ex., coração, cérebro, pulmões, rins), de modo que o fluxo sangüíneo e, portanto, o suprimento de O_2 possam ser rapidamente ajustados para suprir as demandas de metabolismo local nesses órgãos.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

Todos os agentes farmacológicos considerados neste capítulo são **vasodilatadores**, isto é, fármacos que atuam sobre o músculo liso vascular e/ou sobre o endotélio vascular adjacente para diminuir o tônus vascular. Os vasodilatadores atuam, em sua maioria, ao reduzir a contratilidade dos complexos actina-miosina nas células musculares lisas vasculares. Existem várias categorias de vasodilatadores (Fig. 21.6). Os doadores de NO

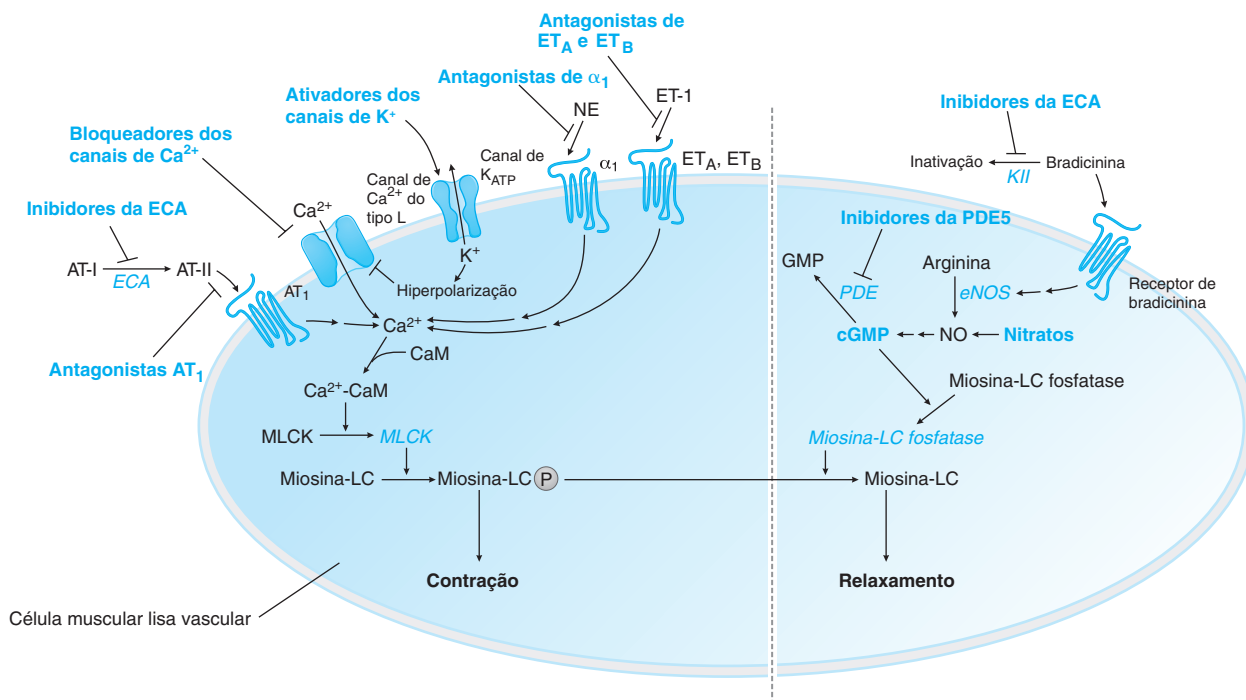



Fig. 21.6 Locais de ação dos vasodilatadores. Os vasodilatadores atuam em diversos locais na célula muscular lisa vascular. **Painel da esquerda:** Os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} e os ativadores dos canais de K^+ inibem a entrada de Ca^{2+} nas células musculares lisas vasculares ao diminuir a ativação dos canais de Ca^{2+} do tipo L. Todos os inibidores da ECA, antagonistas AT_1, α_1-antagonistas e antagonistas dos receptores de endotelina (ET_A e ET_B) diminuem a sinalização do Ca^{2+} intracelular. O Ca^{2+} citosólico diminuído resulta em menor contração do músculo liso vascular e, portanto, em relaxamento. **Painel da direita:** Os inibidores da ECA inibem a cininase II (KII), resultando em aumento dos níveis de bradicinina. Os nitratos liberam NO. O sildenafil inibe a fosfodiesterase (PDE). Todos esses agentes provocam aumento do cGMP, um efeito que promove o relaxamento do músculo liso vascular. A forma ativa de cada enzima está indicada em itálico e na cor *azul*. α_1, receptor α_1-adrenérgico. ECA, enzima conversora de angiotensina. AT-I, angiotensina I. AT-II, angiotensina II. AT_1, receptor de angiotensina II. CaM, calmodulina. eNOS, óxido nítrico sintase endotelial. ET-1, endotelina-1. MLCK, cinase da cadeia leve de miosina. Miosina-LC, cadeia leve de miosina.

farmacológicos — como os **nitratos orgânicos** e o **nitroprussiato de sódio** — provocam vasodilatação ao ativar a guanilil ciclase e aumentam, portanto, a desfosforilação das cadeias leves de miosina. Os **inibidores da cGMP fosfodiesterase tipo V (PDE5)**, que atuam sobre a mesma via molecular, impedem a hidrólise do cGMP e, portanto, promovem a desfosforilação das cadeias leves de miosina, particularmente no músculo liso do corpo cavernoso. Os **bloqueadores dos canais de Ca^{2+}** provocam vasodilatação ao reduzir as concentrações intracelulares de Ca^{2+}. Os **ativadores dos canais de K^+** induzem vasodilatação através da abertura dos canais de K^+ sensíveis ao ATP; a conseqüente hiperpolarização das células impede a ativação dos canais de Ca^{2+} regulados por voltagem que é necessária para o influxo de Ca^{2+} e a contração do músculo liso vascular. Os **antagonistas dos receptores de endotelina** bloqueiam a vasoconstrição mediada pela endotelina. Os **antagonistas α_1-adrenérgicos** inibem a ação vasoconstritiva da epinefrina e da norepinefrina endógenas. Os **inibidores da ECA** e os **antagonistas do receptor de angiotensina II do subtipo 1 (AT_1)** inibem os efeitos vasoconstritores da angiotensina II endógena através da inibição da formação de angiotensina II (inibidores da ECA) ou bloqueio da ação da angiotensina II no seu respectivo receptor (antagonistas do AT_1). A **hidralazina** e os **antagonistas β-adrenérgicos** também modulam o tônus vascular. Essas classes e agentes farmacológicos são discutidos adiante.

Fig. 21.7 Biotransformação dos nitratos orgânicos e do nitroprussiato de sódio. Os nitratos orgânicos e o nitroprussiato de sódio aumentam os níveis locais de NO através de mecanismos diferentes. Os nitratos orgânicos possuem a estrutura química RNO_2. O grupo nitro é reduzido para formar NO na presença de enzimas específicas e redutores extracelulares e/ou intracelulares (p. ex., tióis). Em comparação, o nitroprussiato de sódio libera espontaneamente NO sem auxílio enzimático. Ambos os agentes produzem relaxamento através da formação de NO. Todavia, a necessidade de nitratos orgânicos para enzimas celulares e/ou redutores específicos pode resultar em seletividade tecidual. Como o nitroprussiato de sódio sofre conversão espontânea em NO, não produz dilatação seletiva dos leitos vasculares.

NITRATOS ORGÂNICOS E NITROPRUSSIATO DE SÓDIO

Os nitratos orgânicos representam um dos mais antigos tratamentos ainda utilizados para problemas cardíacos. Com efeito, **o trinitrato de gliceril** — mais comumente denominado **nitroglicerina (NTG)** — foi o primeiro nitrato orgânico a ser empregado para alívio dos sintomas anginosos, há mais de 100 anos. Na atualidade, as indicações para o uso de nitratos orgânicos incluem não apenas a sua indicação clássica — a angina de peito estável — mas também a angina instável, o infarto agudo do miocárdio, a hipertensão e a insuficiência cardíaca aguda e crônica (ver Cap. 24).

Mecanismo de Ação

No organismo, os nitratos orgânicos são quimicamente reduzidos e liberam NO, um gás capaz de se dissolver nos líquidos biológicos e nas membranas celulares. O NO pode reagir diretamente com diversas biomoléculas, incluindo o heme presente na guanilil ciclase. O óxido nítrico também pode sofrer transformações químicas para formar grupos S-nitrosotióis com resíduos de cisteína (sulfidril) em proteínas ou com tióis intracelulares de baixo peso molecular, como a glutationa. Conforme descrito anteriormente de modo mais pormenorizado, o NO é uma molécula de sinalização endógena que produz relaxamento do músculo liso vascular. Os diversos nitratos orgânicos tendem a produzir NO através de diferentes mecanismos químicos e bioquímicos, porém os detalhes do metabolismo dos nitratos orgânicos ainda não estão totalmente esclarecidos. Foram empregados agentes redutores tanto extracelulares quanto intracelulares (p. ex., grupos tióis) (Fig. 21.7). O metabolismo dos nitratos orgânicos a NO pode ser aparentemente catalisado nos tecidos por enzimas específicas, como a aldeído-desidrogenase mitocondrial; foi aventada a hipótese de que a liberação enzimática de nitratos orgânicos permite que seus efeitos sejam "direcionados" para tecidos vasculares específicos. Alternativamente, algumas vias do metabolismo dos nitratos específico de tecidos podem não ser enzimáticas (p. ex., relacionadas a reservatórios de tióis). De qualquer modo, é evidente que, *embora o NO possa dilatar tanto as artérias quanto as veias, a dilatação venosa predomina em doses terapêuticas*. A venodilatação induzida pelo NO aumenta a capacitância venosa, resultando em diminuição do retorno de sangue ao lado direito do coração e, conseqüentemente, em diminuição da pressão e volume diastólicos finais do ventrículo direito e ventrículo esquerdo. Essa redução da pré-carga diminui a demanda de O_2 do miocárdio. Com concentrações mais elevadas de nitratos orgânicos, pode ocorrer também vasodilatação arterial. Na ausência de taquicardia reflexa, a vasodilatação arterial resulta em diminuição da resistência vascular sistêmica, com conseqüente diminuição da tensão da parede sistólica (pós-carga) e redução da demanda de O_2 do miocárdio.

Na circulação coronariana, a NTG dilata predominantemente as artérias epicárdicas de grande calibre (Fig. 21.8). A NTG possui efeitos mínimos sobre os vasos de resistência coronarianos (i. é, as arteríolas coronárias). Essa dilatação preferencial das grandes artérias epicárdicas em relação às arteríolas coronárias menores impede o desenvolvimento do **fenômeno do seqüestro coronariano**, que é freqüentemente observado com certos agentes, como o **dipiridamol** (ver Cap. 22), que produzem intensa dilatação dos vasos de resistência coronaria-

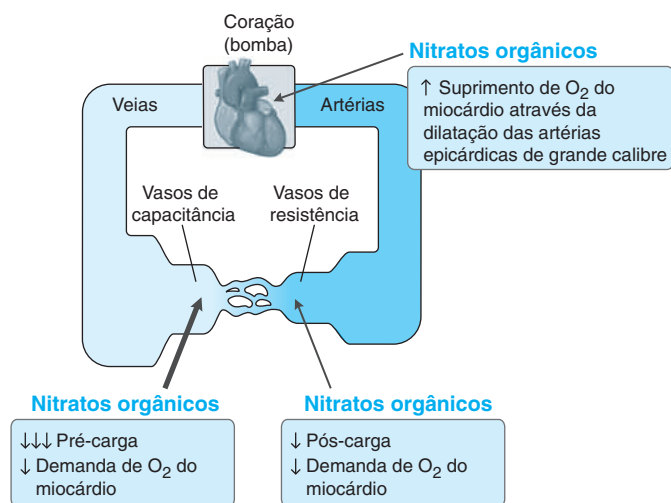



Fig. 21.8 Locais de ação dos nitratos orgânicos. Os nitratos orgânicos exercem a maior parte de sua ação vasodilatadora sobre os vasos de capacitância venosos. Essa seletividade resulta em acentuada diminuição da pré-carga, com conseqüente redução da demanda de O_2 do miocárdio. Os nitratos orgânicos também dilatam levemente os vasos de resistência arteriolares, com conseqüente diminuição da pós-carga e redução da demanda de O_2 do miocárdio. O suprimento de O_2 do miocárdio aumenta levemente com a dilatação das artérias epicárdicas de grande calibre.

nos. Entretanto, o grau com que a vasodilatação das grandes artérias epicárdicas mediada pelo nitrato é responsável pelos efeitos benéficos dos nitratos em pacientes com angina ainda não está bem estabelecido. O déficit crônico de O_2 do miocárdio em pacientes com coronariopatia pode, através de um mecanismo auto-regulador, causar dilatação máxima das artérias coronárias, de modo que os vasodilatadores podem não produzir nenhum aumento adicional no fluxo sangüíneo coronariano. Além disso, as artérias coronárias ateroscleróticas calcificadas e rígidas podem não exibir complacência, mesmo com o uso de vasodilatadores das artérias coronárias.

Clinicamente a administração de doses de nitratos orgânicos suficientes para produzir vasodilatação das artérias epicárdicas de grande calibre pode ser perigosa, visto que essas doses também podem induzir vasodilatação arteriolar periférica excessiva e hipotensão refratária. A redução excessiva da pressão arterial média pode manifestar-se na forma de tonteira, vertigem e, em certas ocasiões, síncope franca, podendo resultar até mesmo em isquemia do miocárdio. Como a perfusão coronariana depende do gradiente de pressão entre a aorta e o endocárdio durante a diástole, uma acentuada redução da pressão aórtica diastólica pode resultar em suprimento insuficiente de O_2 ao coração. Além disso, a hipotensão sistêmica pode resultar em **taquicardia reflexa,** que também diminui o suprimento de O_2 do miocárdio através de um encurtamento da diástole e, portanto, do tempo de perfusão do miocárdio. Conforme assinalado anteriormente, a taquicardia reflexa também pode prejudicar o delicado equilíbrio entre suprimento e demanda de O_2 do miocárdio através de um aumento no consumo de O_2 pelo miocárdio. Tipicamente, observa-se a ocorrência de taquicardia reflexa quando os barorreceptores no arco aórtico e os seios carotídeos percebem uma redução da pressão arterial. Entretanto, nos pacientes com insuficiência cardíaca, a taquicardia reflexa é rara. Por conseguinte, os nitratos freqüentemente podem ser utilizados para diminuir a congestão pulmonar em pacientes com insuficiência cardíaca (produzindo venodilatação e diminuindo a pressão diastólica final), sem provocar taquicardia reflexa significativa. Vários efeitos adversos importantes dos nitratos resultam da vasodilatação excessiva produzida; incluem rubor, causado pela vasodilatação dos leitos vasculares cutâneos, e cefaléia, produzida pela vasodilatação das artérias cerebrais.

Na atualidade, dispõe-se de várias preparações diferentes de nitratos orgânicos. Os nitratos orgânicos de uso mais comum são a **NTG**, **dinitrato de isossorbida** e **5-mononitrato de isossorbida** (Fig. 21.9). Embora esses nitratos orgânicos compartilhem um mecanismo de ação comum, diferem nas suas vias de administração e farmacocinética, determinando diferenças importantes na sua utilidade terapêutica em uma variedade de situações clínicas.

O **nitroprussiato de sódio** é um composto de nitrato que consiste em um grupo nitroso, cinco grupos de cianeto e um átomo de ferro (Fig. 21.10A). A exemplo dos nitratos orgânicos, o nitroprussiato de sódio provoca vasodilatação através da liberação de NO. Todavia, ao contrário dos nitratos orgânicos, o nitroprussiato de sódio parece liberar NO primariamente através de um processo não-enzimático (Fig. 21.7). Em conseqüência dessa conversão não-enzimática em NO, a ação do

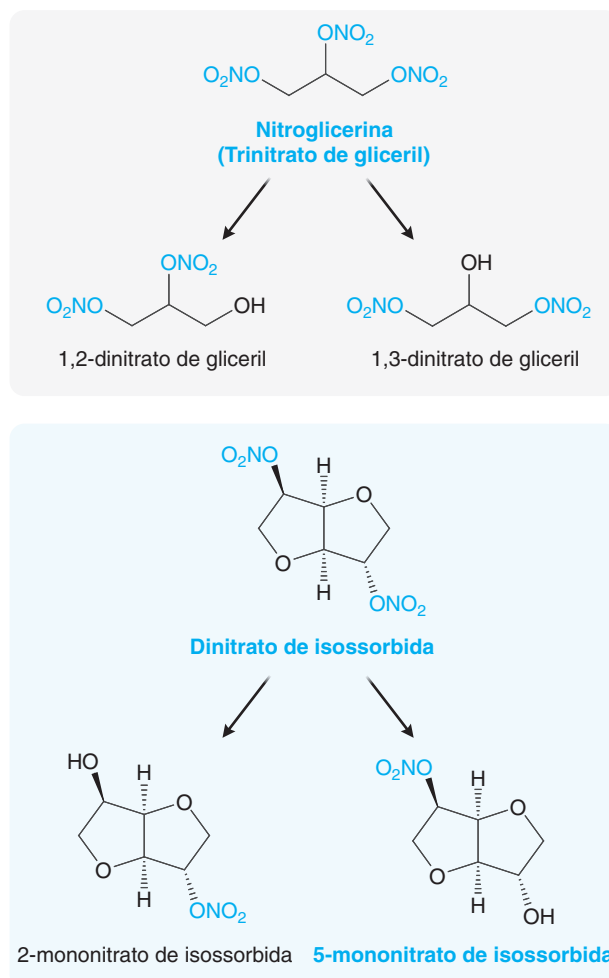



Fig. 21.9 Estruturas químicas e metabolismo da nitroglicerina e do dinitrato de isossorbida. A nitroglicerina e o dinitrato de isossorbida são nitratos biologicamente ativos, que são metabolizados a moléculas ativas com meias-vidas mais longas do que os respectivos compostos originais. A nitroglicerina é desnitratada a 1,2-dinitrato de gliceril e 1,3-dinitrato de gliceril; esses metabólitos ativos possuem meia-vida de cerca de 40 minutos. O dinitrato de isossorbida é desnitratado a 2-mononitrato de isossorbida e 5-mononitrato de isossorbida; esses metabólitos ativos possuem meias-vidas de 2 e 4 horas, respectivamente.

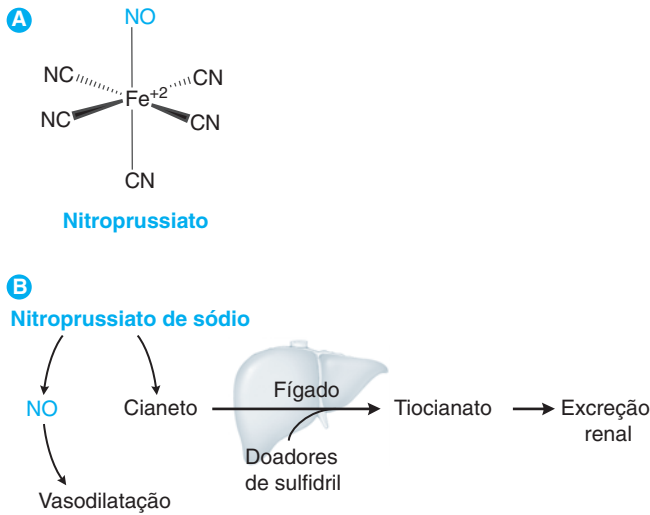



Fig. 21.10 Estrutura química e metabolismo do nitroprussiato de sódio. **A.** O nitroprussiato de sódio é um complexo de ferro, cianeto (CN) e um grupo nitroso (NO). **B.** O nitroprussiato de sódio sofre decomposição espontânea, liberando NO e cianeto. O NO produz vasodilatação, enquanto o cianeto é metabolizado no fígado a tiocianato, que sofre excreção renal. Pode ocorrer toxicidade do cianeto devido à administração prolongada do fármaco ou na presença de insuficiência renal.

nitroprussiato de sódio não parece ser direcionada para tipos específicos de vasos, e, conseqüentemente, o fármaco dilata tanto as artérias quanto as veias.

O nitroprussiato de sódio é utilizado por via intravenosa para controle hemodinâmico potente nas emergências hipertensivas e na insuficiência cardíaca grave. Em virtude de seu rápido início de ação, duração de ação curta e alta eficácia, o nitroprussiato de sódio deve ser infundido com monitoração contínua da pressão arterial e cuidadosa titulação da dose do fármaco para o seu efeito produzido. O nitroprussiato de sódio sofre decomposição espontânea, liberando NO e cianeto (Fig. 21.10B). A seguir, o cianeto é convertido em tiocianato no fígado e o tiocianato é excretado pelos rins. O acúmulo excessivo de cianeto pode resultar em distúrbios do equilíbrio ácido-básico, arritmias cardíacas e até mesmo morte. A toxicidade do tiocianato também pode ser observada em pacientes com comprometimento da função renal, causando desorientação, psicose, espasmos musculares e convulsões.

O óxido nítrico é um gás (que não deve ser confundido com óxido nitroso, o gás anestésico) que pode ser administrado por inalação. Os efeitos do NO inalado são, em sua maior parte, restritos à vasculatura pulmonar, visto que o NO livre no sangue é rapidamente inativado, principalmente através de sua ligação ao heme da hemoglobina. O gás NO que alcança o leito vascular pulmonar promove vasodilatação, e foi constatado que ele melhora a hipertensão pulmonar. O NO inalado tem a sua aplicação terapêutica mais estabelecida no tratamento da hipertensão pulmonar primária do recém-nascido; o papel terapêutico do NO inalado em adultos com doenças associadas à hipertensão pulmonar continua sendo uma área ativa de investigação.

Farmacocinética

A farmacocinética das diferentes preparações e formulações de nitratos proporciona uma base para o uso preferencial de agentes e formas posológicas específicos em determinadas situações. Por exemplo, o rápido início de ação das preparações de nitrato sublinguais é conveniente para obter um rápido alívio dos ataques agudos de angina, enquanto os nitratos de ação mais longa são mais valiosos para a profilaxia da angina no manejo a longo prazo da coronariopatia. A NTG e o dinitrato de isossorbida *administrados por via oral* apresentam baixa biodisponibilidade, visto que as nitrato orgânico redutases no fígado metabolizam rapidamente esses fármacos. Para evitar o efeito de primeira passagem e atingir níveis sangüíneos terapêuticos dentro de poucos minutos, a NTG e o dinitrato de isossorbida podem ser administrados por *via sublingual*. A administração *intravenosa* de NTG está indicada quando há necessidade de uma titulação contínua da ação do fármaco, como, por exemplo, no tratamento da angina instável ou da insuficiência cardíaca aguda. As preparações *transdérmicas* e *bucais* de liberação lenta da NTG fornecem níveis terapêuticos de NTG no estado de equilíbrio dinâmico que podem ser úteis para prevenção da angina em pacientes com coronariopatia estável.

A NTG possui meia-vida curta (cerca de 5 minutos) e a seguir é desnitratada a metabólitos de dinitrato de gliceril biologicamente ativos, que apresentam meias-vidas mais longas (aproximadamente 40 minutos) (Fig. 21.9). O **dinitrato de isossorbida** em doses equivalentes pode ser mais efetivo do que a NTG, visto que o dinitrato de isossorbida possui meia-vida mais longa (cerca de 1 hora). Os metabólitos parcialmente desnitratados do dinitrato de isossorbida — 2-mononitrato de isossorbida e 5-mononitrato de isossorbida — possuem meias-vidas ainda mais longas (de até 2 e 4 horas, respectivamente) (Fig. 21.9). O próprio **5-mononitrato de isossorbida** tornou-se um agente terapêutico popular não apenas devido a seus efeitos terapêuticos prolongados, mas também pelo fato de ser bem absorvido pelo trato gastrintestinal e não ser passível de metabolismo de primeira passagem extenso no fígado. A biodisponibilidade do 5-mononitrato de isossorbida administrado por via oral atinge quase 100%, de modo que o 5-mononitrato de isossorbida é significativamente mais efetivo do que quantidades equivalentes de dinitrato de isossorbida. Após desnitração, os nitratos orgânicos sofrem tipicamente glicuronidação no fígado e são excretados pelos rins.

Tolerância Farmacológica

Infelizmente, os efeitos desejáveis dos nitratos podem ser anulados por respostas compensatórias do sistema nervoso simpático (p. ex., aumento reflexo do tônus vascular simpático) e respostas renais compensatórias (p. ex., aumento da retenção de sal e de água). Além desses mecanismos de **tolerância fisiológica**, a **tolerância farmacológica** aos nitratos orgânicos constitui um fenômeno importante e clinicamente relevante, que limita de modo significativo a eficácia dessa classe de vasodilatadores. A tolerância farmacológica foi documentada pela primeira vez em pessoas que trabalhavam com munições, expostas a nitratos orgânicos voláteis no local de trabalho. Essas pessoas sofriam de cefaléias intensas no início da semana; entretanto, à medida que a semana progredia, essas cefaléias tendiam a desaparecer, tornando-se ausentes no resto da semana. Entretanto, ao retornar ao trabalho depois do fim de semana sem exposição a nitratos, a cefaléia voltava. Essas "cefaléias de segunda-feira de manhã" foram inicialmente atribuídas ao consumo de bebidas alcoólicas no final de semana; todavia, mais tarde, tornou-se evidente que os efeitos vasodilatadores da NTG eram o fator responsável. O desenvolvimento de tolerância à NTG com o passar da semana permitia o alívio das cefaléias, enquanto a perda da tolerância à NTG durante o final de semana propiciava a recidiva das cefaléias com o retorno ao trabalho na segunda-feira.

Embora a tolerância aos efeitos adversos, como as cefaléias, possa ser desejável, a *tolerância aos efeitos antianginosos dos nitratos diminui a sua eficácia clínica*. A tolerância à NTG não parece depender de sua via de administração. É importante assinalar que é possível minimizar o desenvolvimento de tolerância ao modular o esquema de dosagem para incluir "intervalos livres de nitrato" diariamente. Para a NTG transdérmica, a simples retirada do emplastro de NTG todas as noites pode minimizar o desenvolvimento de tolerância. Entretanto, nos casos de angina grave que exigem tratamento ininterrupto com nitrato para controlar adequadamente os sintomas, os pacientes podem sofrer angina de rebote durante períodos em que estão totalmente livres de nitrato. As propriedades farmacocinéticas do 5-mononitrato de isossorbida por via oral torna essa preparação uma solução satisfatória para o dilema de equilibrar entre tolerância ao nitrato e angina de rebote: a sua alta biodisponibilidade e meia-vida longa produzem períodos de concentrações plasmáticas terapêuticas altas, seguidas de períodos de níveis terapêuticos baixos (e não nulos) de nitrato. Os exemplos da NTG transdérmica e do 5-mononitrato de isossorbida oral ilustram como as propriedades farmacocinéticas de dois agentes semelhantes quanto a seus mecanismos podem ter impacto significativo sobre a sua utilidade terapêutica.

Os mecanismos celulares e moleculares subjacentes ao desenvolvimento da tolerância farmacológica aos nitratos orgânicos ainda não foram esclarecidos. Na atualidade, existem duas hipóteses principais. Em primeiro lugar, a denominada hipótese clássica (da sulfidril) sugere que a tolerância resulta primariamente da depleção intracelular de grupos contendo sulfidrila, como a glutationa e/ou outras formas de cisteína, que estão envolvidos na formação de NO a partir de nitratos orgânicos (Fig. 21.8). De acordo com a hipótese da sulfidrila, é possível atenuar ou reverter a tolerância com a administração de compostos contendo tióis reduzidos, como a ***N*-acetilcisteína**. Em segundo lugar, a hipótese de radicais livres (superóxido) postula que a tolerância celular resulta da formação de **peroxinitrito**, um metabólito altamente reativo do NO que parece inibir a guanilil ciclase. De acordo com a hipótese do superóxido, é possível atenuar ou reverter a tolerância com agentes que inibem a formação de radicais livres. Como os mecanismos específicos de tolerância aos nitratos permanecem incertos, a maneira mais efetiva de prevenir a tolerância consiste em utilizar uma estratégia de dosagem que inclua um intervalo diário com baixos níveis plasmáticos de nitrato.

Efeitos dos Nitratos Além da Vasodilatação

A geração de NO a partir dos nitratos orgânicos pode causar relaxamento de outros tipos de músculo liso — como o músculo liso esofágico, brônquico, biliar, intestinal e geniturinário — além do músculo liso vascular. Com efeito, *a capacidade da NTG de aliviar a dor torácica semelhante à angina do espasmo esofágico pode, em certas ocasiões, levar ao estabelecimento de um diagnóstico incorreto de coronariopatia*. Entretanto, essas ações dos nitratos sobre o músculo liso não-vascular são, em geral, de importância clínica limitada.

O NO gerado a partir de nitratos orgânicos atua como agente antiplaquetário, bem como relaxante do músculo liso vascular. Os aumentos do cGMP plaquetário mediados pelo NO inibem a agregação plaquetária; juntamente com o efeito vasodilatador dos nitratos, esse efeito antiplaquetário pode diminuir a probabilidade de trombose da artéria coronária. A inibição da agregação plaquetária induzida pelos nitratos pode ser particularmente importante no tratamento da **angina de repouso** (i. é, dor torácica que ocorre espontaneamente em repouso), visto que a angina de repouso resulta freqüentemente da formação de agregados plaquetários oclusivos no local de lesões ateroscleróticas da artéria coronária. A angina de repouso é também conhecida como **angina instável**, visto que as oclusões trombóticas que a provocam podem evoluir para a oclusão coronariana completa, resultando em infarto do miocárdio (ver Cap. 24).

Contra-Indicações

Conforme já discutido, os nitratos estão contra-indicados para pacientes com hipotensão. Os nitratos também estão contra-indicados para pacientes com elevação da pressão intracraniana, visto que a vasodilatação das artérias cerebrais mediada pelo NO pode elevar ainda mais a pressão intracraniana. Os nitratos não são aconselhados para a dor anginosa associada à miocardiopatia obstrutiva hipertrófica, visto que a obstrução pode ser agravada pela redução da pré-carga mediada pelos nitratos. Os nitratos também devem ser utilizados com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca diastólica, que dependem de uma pré-carga ventricular elevada para um débito cardíaco ótimo. Uma contra-indicação mais recentemente descoberta para o uso de nitratos consiste no paciente que faz uso de sildenafil ou outro inibidor da fosfodiesterase tipo V para disfunção erétil. O caso de GF fornece um exemplo dos efeitos deletérios da administração concomitante de nitratos orgânicos e sildenafil (ver adiante).

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE

Os inibidores da fosfodiesterase impedem a hidrólise de nucleotídios cíclicos (cAMP, cGMP) às suas formas monofosfato (5′-AMP, 5′-GMP). Certos inibidores da fosfodiesterase — como a **anrinona** e a **milrinona** — são seletivos para as isoformas da fosfodiesterase encontradas principalmente no músculo cardíaco e músculo liso vascular e são discutidos de modo mais detalhado no Cap. 19.

O **sildenafil** é o protótipo dos inibidores da fosfodiesterase, que é altamente seletivo para a **cGMP fosfodiesterase tipo V (PDE5)**. A PDE5 é expressa principalmente no músculo liso do corpo cavernoso, mas também é expressa na retina e nas células musculares lisas vasculares. Os inibidores da fosfodiesterase V são prescritos para a **disfunção erétil (DE)**, um distúrbio relativamente comum em homens, como no caso de GF, que apresenta doença vascular. Outros inibidores da PDE5 incluem o **vardenafil** e o **tadalafil**, que se assemelham ao sildenafil na sua eficácia terapêutica e perfil de efeitos adversos. O tadalafil apresenta um início de ação mais longo e meia-vida mais prolongada do que os outros inibidores da PDE5. Na fisiologia normal, o NO liberado pelas terminações nervosas do pênis ativa a guanilil ciclase no músculo liso do corpo cavernoso, resultando em aumento da concentração intracelular de cGMP, relaxamento do músculo liso, influxo de sangue e ereção do pênis. Como inibem a cGMP fosfodiesterase no músculo liso do corpo cavernoso, o sildenafil, o vardenafil e o tadalafil podem potencializar os efeitos da sinalização endógena de NO-cGMP e, portanto, potencializar a ereção peniana.

Embora a PDE5 seja expressa predominantemente no tecido muscular liso erétil, a enzima também é expressa em pequenas quantidades na vasculatura sistêmica e pulmonar. Por conseguinte, embora as ações principais dos inibidores da PDE5 sejam localizadas no corpo cavernoso, esses fármacos também podem atenuar a hidrólise cGMP na vasculatura através da inibição das pequenas quantidades de PDE5 presentes nos

leitos vasculares sistêmico e pulmonar. Com efeito, o sildenafil em altas doses mostra-se eficaz no tratamento da hipertensão pulmonar; essa observação mostra que a inibição da cGMP na vasculatura pulmonar pode resultar em relaxamento vascular clinicamente significativo.

Os efeitos adversos dos inibidores da PDE5 provavelmente resultam da vasodilatação na vasculatura sistêmica induzida por esses fármacos. A cefaléia e o rubor são provavelmente produzidos pela vasodilatação dos leitos vasculares cerebrais e cutâneos, respectivamente. O infarto do miocárdio e a morte cardíaca súbita relacionados com o uso de sildenafil também podem resultar de seus efeitos vasodilatadores. Os inibidores da PDE5 possuem apenas um efeito nominal sobre a pressão arterial nas doses comumente utilizadas para o tratamento da disfunção erétil, e todos os efeitos adversos anteriormente mencionados são relativamente raros, devido às pequenas quantidades de PDE5 no músculo liso vascular. Todavia, na presença de NO em excesso (p. ex., quando são administrados nitratos orgânicos concomitantemente com inibidores da PDE5), a inibição da degradação do PDE5 pode amplificar acentuadamente o efeito vasodilatador. A vasodilatação excessiva pode levar ao desenvolvimento de hipotensão refratária grave, como ocorreu no caso de GF após tomar simultaneamente nitroglicerina e sildenafil. Por conseguinte, *todos os três inibidores da PDE5 estão contra-indicados para pacientes em uso de vasodilatadores nitratos orgânicos*: o sildenafil, o vardenafil e o tadalafil apresentam uma interação medicamentosa significativa e potencialmente perigosa com os nitratos. Outro efeito adverso que recentemente foi descrito em relatos de casos consiste numa possível associação dos inibidores da PDE5 com uma perda de visão transitória ou até mesmo permanente, devido a uma afecção denominada **neuropatia óptica isquêmica não-arterítica**. Não se sabe ao certo se os inibidores da PDE5 provocam essa afecção, ou se outros fatores podem estar envolvidos; os pacientes em uso de inibidores da PDE5 são aconselhados a estar atentos para esse efeito adverso, devendo-se ter um cuidado específico com pacientes que tiveram episódios anteriores de perda da visão, visto que podem correr risco aumentado com a exposição ao fármaco.

Tendo em vista as graves conseqüências da combinação de nitratos orgânicos com inibidores da PDE5, pode-se questionar se os agentes vasodilatadores não-nitratos também estariam contra-indicados para pacientes, como GF, que fazem uso de sildenafil, vardenafil ou tadalafil. Em um estudo preliminar, o grau de redução da pressão arterial em uma coorte de pacientes tratados com sildenafil e anlodipina, um bloqueador dos canais de Ca^{2+} vasodilatador, não foi significativamente diferente daquele observado em uma coorte que recebeu sildenafil e placebo. Todavia, os pacientes tratados concomitantemente com medicamentos anti-hipertensivos vasodilatadores e um inibidor da PDE5 devem ser considerados de *alto risco* para o desenvolvimento de hipotensão potencialmente perigosa. Teoricamente, o risco poderia ser ainda maior em pacientes em uso de um inibidor da PDE5, juntamente com um vasodilatador anti-hipertensivo e um fármaco que inibe a degradação do inibidor da PDE5 pela 3A4 do citocromo P450 hepático (ver Cap. 4).

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CA^{2+}

Ao contrário dos nitratos orgânicos, cujos efeitos farmacológicos limitam-se, em grande parte, à vasculatura, os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} atuam tanto sobre o músculo liso vascular quanto sobre o miocárdio. Outra diferença importante entre os nitratos orgânicos e os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} é que enquanto os nitratos orgânicos possuem atividade principalmente venodilatadora, os bloqueadores dos canais Ca^{2+} são dilatadores predominantemente arteriolares. Os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} são comumente utilizados no tratamento da hipertensão, de certas arritmias cardíacas e algumas formas de angina.

Mecanismo de Ação

Foram identificados vários tipos diferentes de canais de Ca^{2+} regulados por voltagem (denominados canais *L*, *T*, *N* e *P*). Esses subtipos diferem nas suas propriedades eletroquímicas e biofísicas e nos seus padrões de distribuição tecidual. O influxo de Ca^{2+} através do canal do tipo L constitui um importante determinante do tônus vascular e da contratilidade cardíaca. Todos os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} de uso atual atuam através da inibição da entrada de Ca^{2+} no canal de tipo L, embora diferentes membros dessa classe de fármacos possuam propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas acentuadamente diferentes.

Nas células musculares lisas, a entrada diminuída de Ca^{2+} através dos canais tipo L mantém o $[Ca^{2+}]_{intracelular}$ baixo, reduzindo, assim, a ativação da cinase da cadeia leve de miosina mediada pelo Ca^{2+}–CaM, a interação da actina-miosina e a contratilidade do músculo liso (Fig. 21.3). Embora os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} possam relaxar muitos tipos diferentes de músculo liso (p. ex., bronquiolar e gastrintestinal), parecem exercer seu maior efeito sobre o músculo liso vascular. Além disso, o músculo liso arterial é mais responsivo do que o músculo liso venoso. A vasodilatação das arteríolas de resistência diminui a resistência vascular sistêmica e baixa a pressão arterial, reduzindo, dessa maneira, a tensão da parede sistólica ventricular e a demanda de O_2 do miocárdio. A dilatação das artérias coronárias induzida por esses fármacos também pode aumentar o suprimento de O_2 do miocárdio, melhorando, portanto, o desequilíbrio suprimento:demanda de O_2 em pacientes com angina. Nos miócitos cardíacos, a redução do influxo de Ca^{2+} através dos canais de tipo L resulta em diminuição da contratilidade do miocárdio, da freqüência de marcapasso do nó sinoatrial (SA) e da velocidade de condução do nó atrioventricular (AV). (Ver Cap. 18 para uma discussão dos efeitos dos bloqueadores dos canais de Ca^{2+} sobre a condução do impulso cardíaco.)

É importante assinalar que o músculo esquelético não é afetado significativamente pelos bloqueadores dos canais de Ca^{2+}, visto que a musculatura esquelética depende principalmente dos reservatórios intracelulares de Ca^{2+} (i. é, Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático) para sustentar o acoplamento excitação-contração e não necessita de tanto influxo de Ca^{2+} transmembrana através do canal de tipo L. Deve-se diferenciar também os relaxantes do músculo liso, que bloqueiam a entrada do Ca^{2+} através dos canais de Ca^{2+} do tipo L nas células musculares lisas vasculares, dos relaxantes do músculo esquelético, que bloqueiam a neurotransmissão mediada pelo receptor nicotínico de acetilcolina na junção neuromuscular (ver Cap. 8).

Classes Químicas

Na atualidade, são utilizadas clinicamente três classes químicas de bloqueadores dos canais de Ca^{2+} — as **diidropiridinas** (p. ex., nifedipina, anlodipina e felodipina), as **benzotiazepinas** (p. ex., diltiazem) e as **fenilalquilaminas** (p. ex., verapamil). Todas as três classes bloqueiam o canal de Ca^{2+} do tipo L,

porém cada uma delas exerce efeitos farmacológicos distintos. As diferenças são, em parte, atribuíveis a diferentes sítios de ligação de fármaco no canal de Ca^{2+}: a nifedipina liga-se ao sítio de ligação N, o diltiazem liga-se ao sítio de ligação D e o verapamil, ao sítio de ligação V. Os sítios de ligação D e V superpõem-se, enquanto o sítio N encontra-se em uma região diferente do canal de Ca^{2+}. O diltiazem e o verapamil afetam a ligação um do outro de uma maneira complexa, como se poderia esperar de dois fármacos com sítios de ligação superpostos. A nifedipina e o diltiazem ligam-se de modo sinérgico, enquanto a nifedipina e o verapamil inibem a sua ligação de modo recíproco. Outro nível de complexidade decorre das afinidades diferentes dos bloqueadores dos canais de Ca^{2+} por diferentes estados de conformação do canal. Esses fármacos também exibem seletividade tecidual diferencial, talvez devido à preferência de diferentes conformações do canal em tecidos diferentes.

A **nifedipina** e a **anlodipina** são membros representativos da classe de diidropiridinas de bloqueadores dos canais de Ca^{2+}. Em comparação com outros bloqueadores dos canais de Ca^{2+}, as diidropiridinas produzem um grau significativamente maior de vasodilatação arterial. Em contrapartida, exercem relativamente pouco efeito sobre o tecido cardíaco. Quando comparadas com o diltiazem e o verapamil, as diidropiridinas causam menos depressão da contratilidade do miocárdio e possuem efeitos mínimos sobre a automaticidade do nó SA e a velocidade de condução do nó AV (Fig. 21.11).

A anlodipina (uma diidropiridina de terceira geração) difere da nifedipina (uma diidropiridina de primeira geração) principalmente nas suas propriedades farmacocinéticas. Em virtude de seu pKa de 8,7, a anlodipina encontra-se predominantemente em uma forma de carga positiva em pH fisiológico. Essa carga positiva permite a ligação da anlodipina com alta afinidade às membranas celulares (que tipicamente possuem carga negativa) e contribui para a concentração plasmática máxima tardia e o metabolismo hepático lento do fármaco (ver adiante).

Em comparação com as diidropiridinas, o **diltiazem** e o **verapamil** apresentam uma relação de seletividade vascular-cardíaca mais baixa (Quadro 21.2). No coração, tanto o diltiazem quanto o verapamil atuam como agentes inotrópicos negativos; o verapamil possui maior efeito supressor do que o diltiazem sobre a contratilidade cardíaca. Além disso, como o diltiazem e o verapamil não apenas diminuem o influxo transmembrana de Ca^{2+} como também retardam a taxa de recuperação dos canais de Ca^{2+}, esses fármacos diminuem significantemente a condução cardíaca, isto é, a automaticidade e a velocidade de condução. Em contrapartida, conforme assinalado anteriormente, as diidropiridinas não alteram de modo significativo a taxa de recuperação dos canais de Ca^{2+} e, por conseguinte, possuem apenas efeitos mínimos sobre a automaticidade e a velocidade de condução.

Fig. 21.11 Locais de ação dos bloqueadores dos canais de Ca^{2+}. Os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} dilatam as artérias coronárias e as arteríolas periféricas, mas não as veias. Além disso, diminuem a contratilidade cardíaca, a automaticidade no nó SA e a condução no nó AV. A dilatação das artérias coronárias aumenta o suprimento de O_2 do miocárdio. A dilatação das arteríolas sistêmicas (periféricas) diminui a pós-carga e, portanto, reduz a demanda de O_2 do miocárdio. Entretanto, alguns bloqueadores dos canais de Ca^{2+} (particularmente as diidropiridinas) provocam taquicardia reflexa, que pode aumentar paradoxalmente a demanda de O_2 do miocárdio (*não ilustrado*). A redução da contratilidade cardíaca e a diminuição da automaticidade do nó SA também diminuem a demanda de O_2 do miocárdio. Em virtude da inibição da condução do nó AV produzida por alguns bloqueadores dos canais de Ca^{2+}, esses fármacos são úteis como agentes antiarrítmicos. Observe que os efeitos indicados nesta figura são efeitos representativos dessa classe de fármacos; cada agente em particular é mais ou menos seletivo para cada um desses efeitos listados (ver Quadro 21.2).

Farmacocinética

Tipicamente, os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} são utilizados em formas orais, embora se disponha também de formulações intravenosas de diltiazem e verapamil. A nifedipina e o verapamil são excretados pelos rins, enquanto o diltiazem é excretado pelo fígado. Várias propriedades farmacocinéticas desses fármacos são subótimas. Em primeiro lugar, a biodisponibilidade das formulações orais de nifedipina, diltiazem e verapamil é reduzida pelo seu metabolismo significativo de primeira passagem no intestino e no fígado. Além disso, a nifedipina oral apresenta rápido início de ação (menos de 20 min) e pode causar uma queda súbita e precipitada da pressão arterial. Por sua vez, essa hipotensão induzida por fármaco pode ativar uma taquicardia reflexa severa, que pode agravar a isquemia miocárdica ao aumentar a demanda de O_2 e ao diminuir o suprimento de O_2 do miocárdio (este último através de uma diminuição do tempo de enchimento diastólico). Além disso, em virtude da meia-vida curta da nifedipina oral (cerca de 4 h), é necessário administrar esse fármaco freqüentemente.

A anlodipina e a nifedipina compartilham perfis farmacodinâmicos semelhantes, porém diferem de modo significativo nos seus perfis farmacocinéticos. Em virtude de sua alta biodisponibilidade, a anlodipina mostra-se efetiva em doses mais baixas, visto que uma maior proporção do fármaco administrado alcança a circulação sistêmica na sua forma inalterada. A concentração plasmática máxima tardia e o início lento de ação da anlodipina podem constituir a razão pela qual esse fármaco, quando comparado com a nifedipina, provoca significativamente menos taquicardia reflexa. A degradação hepática lenta da anlodipina contribui para a sua meia-vida plasmática (cerca de 40 h) e duração de ação longas, permitindo a administração de uma dose única ao dia.

QUADRO 21.2 Seletividade dos Bloqueadores dos Canais de Ca^{2+}

	VASODILATAÇÃO (ARTERÍOLAS PERIFÉRICAS E ARTÉRIAS CORONÁRIAS)	DEPRESSÃO DA CONTRATILIDADE CARDÍACA	DEPRESSÃO DA AUTOMATICIDADE (NÓ SA)	DEPRESSÃO DA CONDUÇÃO (NÓ AV)
Nifedipina	5	1	1	0
Diltiazem	3	2	5	4
Verapamil	4	4	5	5

Os efeitos das três classes diferentes de bloqueadores dos canais de Ca^{2+} sobre o tônus vascular, a contratilidade cardíaca, a freqüência cardíaca e a condução do nó AV são graduados de 0 a 5. 0 = ausência de efeito; 5 = efeito significativo. Observe que a nifedipina é o fármaco mais seletivo para vasodilatação periférica, enquanto o diltiazem e o verapamil apresentam efeitos mais seletivos sobre o coração.

Toxicidade e Contra-Indicações

A toxicidade dos bloqueadores dos canais de Ca^{2+} deriva, principalmente, de seus mecanismos e, portanto, constitui tipicamente uma extensão de suas ações. O rubor (um efeito adverso comum da nifedipina) e a constipação (um efeito adverso comum do veparamil) tendem a ser causados pelo relaxamento excessivo do músculo liso na vasculatura cutânea e no trato gastrintestinal, respectivamente. Os efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos em excesso do verapamil e do diltiazem podem resultar em bradicardia, bloqueio atrioventricular e insuficiência cardíaca. Com freqüência, os pacientes em uso de bloqueadores β-adrenérgicos (que também são agentes inotrópicos negativos) são aconselhados a não utilizar concomitantemente diltiazem ou verapamil, devido a uma probabilidade aumentada de depressão cardíaca excessiva. Alguns estudos sugeriram que os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} aumentam o risco de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca, e, por conseguinte, esses fármacos estão contra-indicados para o manejo da insuficiência cardíaca. Alguns relatos também sugerem que o agente de ação curta, a nifedipina, está associado a um risco aumentado de isquemia e infarto do miocárdio, devido à tendência do fármaco a comprometer o equilíbrio de suprimento:demanda de O_2 do miocárdio (ver anteriormente).

ATIVADORES DOS CANAIS DE K^+

Os ativadores dos canais de K^+ produzem vasodilatação arterial direta através da abertura dos **canais de K^+ modulados por ATP** (algumas vezes denominados **canais de K^+_{ATP}**) na membrana plasmática das células musculares lisas vasculares. Como esses fármacos atuam através de um mecanismo totalmente diferente daqueles de outros vasodilatadores, os ativadores dos canais de K^+_{ATP} representam uma poderosa família de fármacos que podem ser utilizados no tratamento da hipertensão refratária a outros agentes anti-hipertensivos.

Qual a função normal dos canais de K^+ modulados pelo ATP? Convém lembrar que o potencial de equilíbrio de Nernst para o K^+ é de cerca de −90 mV, enquanto o potencial de membrana em repouso é menos negativo do que esse valor. Por conseguinte, a abertura dos canais de K^+ *hiperpolariza* a membrana. Se houver um número suficiente de canais de K^+ abertos ao mesmo tempo, os estímulos excitatórios normais não serão capazes de promover a despolarização da membrana. Na ausência de despolarização, os canais de Ca^{2+} regulados por voltagem não se abrem, e tanto o influxo de Ca^{2+} quanto a contração do músculo liso são inibidos (Fig. 21.3).

Os ativadores dos canais de K^+_{ATP} incluem o **minoxidil**, o **cromacalim**, o **pinacidil** e o **nicorandil**. Esses fármacos atuam primariamente sobre as células do músculo liso arterial e, portanto, diminuem a pressão arterial. Os efeitos colaterais dos ativadores dos canais de K^+_{ATP} consistem em cefaléia, causada pela dilatação excessiva das artérias cerebrais, e rubor, em decorrência da dilatação excessiva das artérias cutâneas. Quando são utilizados vasodilatadores arteriais (p. ex., bloqueadores dos canais de Ca^{2+} ou ativadores dos canais de K^+_{ATP}) como monoterapia, a redução da pressão arterial freqüentemente deflagra uma descarga simpática reflexa, resultando em taquicardia e aumento do trabalho cardíaco. Conforme assinalado anteriormente na discussão da nifedipina, a descarga simpática reflexa pode anular o equilíbrio entre o suprimento e a demanda de O_2 do miocárdio, precipitando uma isquemia miocárdica, e existe uma preocupação particular quanto à ocorrência desse efeito em pacientes com coronariopatia preexistente. Todavia, o uso de β-bloqueadores em associação com vasodilatadores arteriais pode ajudar a bloquear os efeitos da atividade simpática reflexa, preservando, assim, a utilidade terapêutica dos vasodilatadores arteriais.

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE ENDOTELINA

O **bosentan** é um antagonista competitivo dos receptores ET_A e ET_B. Esse fármaco está aprovado para uso no tratamento da hipertensão pulmonar. Nos estudos clínicos conduzidos em pacientes com dispnéia grave relacionada com hipertensão pulmonar, o bosentan melhorou significativamente o teste de distância de caminhada de 6 minutos (i. é, a distância que um paciente consegue percorrer em 6 minutos) e diminuiu a resistência vascular pulmonar em comparação com o placebo. O principal efeito adverso do bosentan consistiu em elevação dos níveis séricos de transaminase, e cerca de 10% dos pacientes apresentaram elevações de mais de três vezes o limite superior do normal. Por conseguinte, é necessário monitorar mensalmente as provas de função hepática em pacientes em uso de bosentan. Na atualidade, está sendo investigado um antagonista seletivo do receptor ET_A, o **sitaxsentan**.

OUTROS FÁRMACOS QUE MODULAM O TÔNUS VASCULAR

Hidralazina

A **hidralazina** é um vasodilatador arteriolar administrado por via oral que algumas vezes é utilizado no tratamento da hipertensão e, em associação com o dinitrato de isossorbida, no tratamento da insuficiência cardíaca. O mecanismo de ação da hidralazina permanece incerto, e os estudos realizados sugeriram que a hiperpolarização da membrana, a abertura dos canais de IP_3^- e a inibição induzida por K^+_{ATP} da liberação de Ca^{2+} do retículo sar-

coplasmático nas células musculares lisas vasculares podem estar todas envolvidas. A hidralazina parece impedir o desenvolvimento de tolerância a nitratos, talvez ao inibir a produção vascular de superóxido. Recentemente, foi constatado que uma pílula contendo uma associação de dinitrato de isossorbida e hidralazina reduziu a taxa de morbidade e de mortalidade em negros norte-americanos com insuficiência cardíaca avançada; ainda não foi estabelecido se os benefícios desse tratamento podem estender-se para outras populações de pacientes. Entretanto, se o sucesso dessa terapia de combinação com hidralazina e dinitrato de isossorbida para a insuficiência cardíaca estiver relacionado com a capacidade da hidralazina de impedir o desenvolvimento de tolerância a nitratos, esses fármacos poderão ser amplamente eficazes no tratamento da insuficiência cardíaca.

O uso da hidralazina tem sido limitado, visto que, a princípio, acreditou-se que a dosagem freqüente necessária para o controle contínuo da pressão arterial e o rápido desenvolvimento de taquifilaxia aos seus efeitos anti-hipertensivos pudessem tornar o uso crônico desse fármaco impraticável. Com o melhor reconhecimento dos benefícios da terapia de combinação para a hipertensão e a insuficiência cardíaca, é possível que a hidralazina seja utilizada de modo mais efetivo, particularmente em pacientes para os quais estão contra-indicados outros vasodilatadores (p. ex., inibidores da ECA).

Tipicamente, a hidralazina apresenta baixa biodisponibilidade, em virtude de seu extenso metabolismo hepático de primeira passagem. Entretanto, a velocidade de seu metabolismo depende de o paciente ser um acetilador lento ou rápido. Nos acetiladores lentos (ver Cap. 4), a hidralazina apresenta uma taxa mais lenta de degradação hepática e, portanto, maior biodisponibilidade e concentrações plasmáticas mais elevadas. O desenvolvimento de uma síndrome reversível semelhante ao lúpus eritematoso constitui um efeito adverso raro do tratamento com hidralazina, que é observado principalmente nos acetiladores lentos.

Antagonistas α_1-Adrenérgicos

A epinefrina e a norepinefrina estimulam os **receptores α_1-adrenérgicos** no músculo liso vascular e, portanto, induzem vasoconstrição. O receptor α_1-adrenérgico é um receptor acoplado à proteína G que se associa com a proteína G heterotrimérica, G_q, que ativa a fosfolipase C para a produção de trifosfato de inositol e diacil glicerol. Os antagonistas α_1-adrenérgicos, como o **prazosin**, bloqueiam os receptores α_1-adrenérgicos nas arteríolas e vênulas, resultando em vasodilatação. O efeito desses agentes é maior nas arteríolas do que nas vênulas. Os antagonistas α_1-adrenérgicos provocam redução significativa da pressão arterial e, portanto, mostram-se úteis no tratamento da hipertensão. A instituição da terapia com antagonistas α_1-adrenérgicos pode estar associada a hipotensão ortostática. A exemplo de outros vasodilatadores arteriais, os antagonistas α_1-adrenérgicos também podem causar retenção de sal e de água. Os bloqueadores β-adrenérgicos e os diuréticos podem ser utilizados juntamente com antagonistas α_1-adrenérgicos para atenuar essas respostas compensatórias. Alguns antagonistas α_1-adrenérgicos, como o **terazosin**, são utilizados principalmente para inibir a contração do músculo liso não-vascular (p. ex., músculo liso prostático), porém esses agentes também apresentam algum efeito sobre a vasculatura (ver Cap. 9).

Antagonistas β-Adrenérgicos

A ativação dos **receptores β_2-adrenérgicos** nas células musculares lisas vasculares resulta em vasodilatação. O aumento do cAMP intracelular induzido pela estimulação dos receptores β_2 pode causar relaxamento do músculo liso, visto que acelera a inativação da cinase da cadeia leve de miosina e aumenta a saída de Ca^{2+} das células. Apesar dos efeitos vasodilatadores benéficos da ação de agonistas β_2 na circulação sistêmica, os *antagonistas* β-adrenérgicos possuem importância clínica principal no tratamento da hipertensão, angina, arritmias cardíacas e outras afecções. Os antagonistas β-adrenérgicos exercem efeitos inotrópicos e cronotrópicos negativos sobre o coração; essas ações reduzem o débito cardíaco, que constitui um importante determinante da demanda de O_2 do miocárdio e da pressão arterial (ver Equação 21.2). Os efeitos cardíacos dos antagonistas β-adrenérgicos são discutidos de modo mais pormenorizado no Cap. 9. Esses fármacos exercem efeitos importantes sobre a vasculatura: o antagonismo dos receptores β-adrenérgicos nas células do músculo liso vascular pode levar a uma vasoconstrição sem oposição, mediada pelos receptores α_1-adrenérgicos, e conseqüentemente a um aumento da resistência vascular sistêmica. É importante assinalar que, embora alguns antagonistas β-adrenérgicos possam inicialmente aumentar a resistência vascular sistêmica, o efeito final, na maioria dos casos, consiste em *redução* da pressão arterial. Esse efeito hipotensor reflete o efeito inotrópico negativo combinado (resultando em diminuição do débito cardíaco), inibição da secreção de renina e efeitos dos bloqueadores β sobre o sistema nervoso central (SNC). Com efeito, os antagonistas β-adrenérgicos mostram-se altamente efetivos no tratamento da hipertensão.

Bloqueadores do Sistema Renina-Angiotensina

Conforme discutido no Cap. 20, a inibição do sistema renina-angiotensina provoca relaxamento vascular significativo. O efeito hipotensor dos inibidores da ECA pode ser causado por uma diminuição do catabolismo da bradicinina, um relaxante vascular liberado em resposta a estímulos inflamatórios. Os antagonistas dos receptores AT_1, que inibem seletivamente a vasoconstrição mediada pela angiotensina II em nível do órgão-alvo, possuem um efeito mais direto. Os inibidores da ECA e os antagonistas dos receptores AT_1 são considerados vasodilatadores "balanceados", visto que afetam o tônus tanto arterial quanto venoso. Ambas as classes de fármacos são efetivas no tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca, conforme discutido no Cap. 24.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

O tônus vascular é submetido a um primoroso controle, como seria de esperar de um sistema que deve perfundir todos os tecidos do corpo. O tônus vascular representa um equilíbrio entre a contração e o relaxamento do músculo liso vascular. Ocorre vasoconstrição quando um aumento do Ca^{2+} intracelular ativa a cinase da cadeia leve de miosina (MLCK) dependente de Ca^{2+}–CaM. Por sua vez, a MLCK fosforila as cadeias leves de miosina e permite a formação de pontes cruzadas de actina-miosina. O músculo liso vascular relaxa quando a concentração intracelular de Ca^{2+} retorna a seus níveis basais e as cadeias de miosina são desfosforiladas, interrompendo a formação de pontes cruzadas de actina-miosina. O tônus vascular é influenciado pelo estado das células musculares lisas vasculares e células endoteliais sobrejacentes, pela inervação simpática e por reguladores neuro-hormonais e locais.

Diversos agentes terapêuticos modulam vários componentes desse sistema crítico, com diferenças importantes nos seus mecanismos moleculares e efeitos. As classes de vasodilata-

dores incluem os nitratos, os canais bloqueadores de Ca^{2+}, os ativadores dos canais de K^+, os antagonistas dos receptores α_1-adrenérgicos, os inibidores da ECA, os antagonistas dos receptores AT_1 e os antagonistas do receptor de endotelina (Fig. 21.6). Os nitratos dilatam primariamente as veias, mas não as artérias. A ação desses fármacos ocorre através da liberação de NO nas células do músculo liso vascular; por sua vez, o NO ativa a guanilil ciclase, que aumenta o cGMP intracelular, que, por sua vez, ativa a proteinocinase dependente de cGMP, que ativa a fosfatase da cadeia leve de miosina, que interrompe a formação das pontes cruzadas de actina-miosina. Os bloqueadores dos canais do Ca^{2+} atuam principalmente sobre as artérias e as arteríolas de resistência e também podem exercer efeitos diretos sobre o coração. Esses fármacos provocam vasodilatação ao bloquear os canais de Ca^{2+} do tipo L regulados por voltagem na membrana plasmática das células musculares lisas vasculares, inibindo, portanto, o influxo de Ca^{2+} através desses canais, que é necessário para a contração. Os ativadores dos canais de K^+_{ATP}, à semelhança dos bloqueadores dos canais de Ca^{2+}, são predominantemente vasodilatadores arteriolares, e não vasodilatadores venosos. Essa classe de fármacos abre os canais de K^+ modulados pelo ATP, hiperpolarizando, assim, as células musculares lisas vasculares e impedindo a ativação dos canais de Ca^{2+} regulados por voltagem, que é necessária para o influxo de Ca^{2+} e a contração muscular. Os antagonistas dos receptores α_1-adrenérgicos, os antagonistas dos receptores AT_1 e os antagonistas dos receptores de endotelina impedem a vasoconstrição ao inibir a ativação de seus respectivos receptores por agonistas endógenos.

Os mecanismos que controlam o tônus vascular são regulados por múltiplas vias de sinalização que se cruzam. A ciência emergente da biologia de sistemas associa as abordagens matemáticas, computadorizadas e experimentais para entender as complexas vias de sinalização encontradas numa ampla série de tecidos e órgãos. Essa abordagem integrada para a sinalização deverá fornecer novas informações quantitativas sobre a interação das vias de sinalização intracelulares na vasculatura, podendo levar à identificação de novos alvos para fármacos. Por exemplo, os conhecimentos adquiridos sobre as relações entre as vias reguladoras moduladas pelo cGMP nas células musculares lisas vasculares levaram recentemente a novas aplicações terapêuticas para os inibidores da PDE5, como o sildenafil, no tratamento da hipertensão pulmonar e da insuficiência cardíaca. A elucidação contínua de complexas vias de sinalização provavelmente deverá levar à identificação de novos pontos de intervenção farmacológica no ambiente celular da parede vascular e deverá ajudar a integrar a farmacologia do tônus vascular no espectro das doenças cardiovasculares.

■ Leituras Sugeridas

Abrams J. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 2005;352:2524–2533. (*Vinheta informativa e revisão da fisiopatologia e da farmacoterapia da angina de peito*.)

Channick RN, Sitbon O, Barst RJ, et al. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:62S–67S. (*Revisão dos avanços no uso de antagonistas do receptor de endotelina*.)

deLemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316–322. (*Revisão concisa da fisiologia e da farmacologia dos peptídios natriuréticos*.)

Mark JD, Griffiths M, Evans TW. Drug therapy: inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005;353:2683–2695. (*Revisão da história do óxido nítrico (NO) inalado e indicações atuais dessa terapia*.)

Opie L, Gersh BJ. *Drugs for the heart*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005. (*Um manual de bolso com diagramas*.)

Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* 1998;338:520–531. (*Excelente referência de farmacocinética e dos mecanismos de tolerância dos nitratos orgânicos*.)

Resumo Farmacológico — **Cap. 21 Farmacologia do Tônus Vascular**

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
NITRATOS ORGÂNICOS E NITROPRUSSIATO DE SÓDIO ***Mecanismo — Doam NO, que ativa guanilil ciclase e aumenta a desfosforilação da cadeia leve de miosina no músculo liso vascular, causando vasodilatação***				
Dinitrato de isossorbida	*Ação curta (sublingual):* Profilaxia e tratamento das crises agudas de angina *Ação longa (oral, de liberação prolongada):* Profilaxia da angina Tratamento da cardiopatia isquêmica crônica Espasmo esofágico difuso	*Hipotensão refratária, angina da taquicardia reflexa, palpitações, síncope* Rubor, cefaléia	Hipotensão grave, choque ou IM agudo com pressão de enchimento ventricular esquerda baixa Aumento da pressão intracraniana, glaucoma de ângulo fechado, dor anginosa associada a miocardiopatia obstrutiva hipertrófica, anemia grave Co-administração com inibidores da fosfodiesterase tipo V (sildenafil, vardenafil, tadalafil)	Dilatação venosa > dilatação arteriolar A terapia contínua leva ao desenvolvimento de tolerância; é possível evitar a tolerância ao estabelecer um intervalo livre de nitrato
5-Mononitrato de isossorbida	Profilaxia da angina Tratamento da cardiopatia isquêmica crônica	*Iguais aos do dinitrato de isossorbida*	Iguais às do dinitrato de isossorbida	Mesmas considerações terapêuticas do dinitrato de isossorbida Além disso, o 5-mononitrato de isossorbida é preferido ao dinitrato de isossorbida em virtude de sua meia-vida mais longa, melhor absorção pelo trato GI, ausência de suscetibilidade ao metabolismo extenso de primeira passagem no fígado, menos angina de rebote e maior eficácia em doses equivalentes
Nitroglicerina	*Ação curta (sublingual,* spray*):* Tratamento de curto prazo das crises de angina *Ação longa (oral, bucal, transdérmica):* Profilaxia da angina Tratamento da cardiopatia isquêmica crônica *Intravenosa:* Angina instável Insuficiência cardíaca aguda	*Iguais aos do dinitrato de isossorbida*	Iguais às do dinitrato de isossorbida Além disso, a forma transdérmica está contra-indicada para pacientes com alergia ao esparadrapo A forma IV está contra-indicada para pacientes com tamponamento cardíaco, miocardiopatia restritiva ou pericardite constritiva	Mesmas considerações terapêuticas do dinitrato de isossorbida Além disso, a nitroglicerina em doses equivalentes pode ser menos efetiva do que o dinitrato de isossorbida, em virtude da meia-vida mais curta da nitroglicerina A ergotamina pode opor-se à vasodilatação coronariana dos nitratos
Nitroprussiato de sódio	Emergências hipertensivas Insuficiência cardíaca grave Toxicidade dos alcalóides do esporão do centeio	*Toxicidade do cianeto, arritmias cardíacas, sangramento excessivo, hipotensão excessiva, acidose metabólica, obstrução intestinal, metemoglobinemia, elevação da pressão intracraniana* Rubor, cefaléia, azotemia renal	Hipotensão preexistente, doença valvar obstrutiva, insuficiência cardíaca associada a uma redução da resistência vascular periférica Insuficiência hepática ou renal Atrofia óptica Pacientes cirúrgicos com circulação cerebral inadequada Ambliopia por tabaco	Dilatação venosa = dilatação arteriolar A toxicidade do tiocianato torna-se potencialmente fatal com concentrações séricas de 200 mg/L A co-administração de tiossulfato de sódio pode reduzir o risco de toxicidade do cianeto, porém essa interação ainda não está bem estudada

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO V *Mecanismo — Inibem a PDE5, uma enzima que converte o cGMP em GMP, resultando em acúmulo de cGMP nos tecidos-alvo*				
Sildenafil **Vardenafil** **Tadalafil**	Disfunção erétil Hipertensão pulmonar (sildenafil)	*Infarto do miocárdio, neuropatia óptica isquêmica não-arterítica, priapismo* Cefaléia, rubor, exantema, diarréia, dispepsia	Uso concomitante de vasodilatadores de nitratos orgânicos	Os inibidores da PDE5 promovem vasodilatação sistêmica em doses muito mais altas do que aquelas utilizadas no tratamento da disfunção erétil O sildenafil em altas doses é eficaz no tratamento da hipertensão pulmonar Os inibidores da PDE5 estão contra-indicados para pacientes em uso de nitratos orgânicos vasodilatadores Os pacientes com episódios anteriores de perda da visão podem correr risco aumentado de neuropatia óptica isquêmica não-arterítica O tadalafil apresenta meia-vida de eliminação mais prolongada que o sildenafil e o vardenafil
BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO *Mecanismo — Bloqueiam os canais de cálcio de tipo L regulados por voltagem e impedem o influxo de cálcio que promove a formação de pontes cruzadas de actina-miosina. As diferentes classes de bloqueadores dos canais de cálcio possuem sítios de ligação exclusivos no canal de cálcio e diferentes afinidades pelos vários estados de conformação do canal*				
Diidropiridinas: **Nifedipina** **Anlodipina** **Felodipina**	Angina aos esforços Angina instável Espasmo coronariano Hipertensão Miocardiopatia hipertrófica Fenômeno de Raynaud Pré-eclâmpsia	*Angina intensificada, raramente infarto do miocárdio* Palpitações, edema periférico, rubor, constipação, pirose, tonteira	Hipotensão preexistente	Dilatação arteriolar > dilatação venosa Alta seletividade vascular-cardíaca; em comparação com o diltiazem e o verapamil, menor depressão da contratilidade do miocárdio e efeitos mínimos sobre a automaticidade do nó SA e a velocidade de condução do nó AV A nifedipina oral apresenta rápido início de ação e pode causar queda vigorosa e precipitada da pressão arterial, podendo deflagrar uma taquicardia reflexa grave Em comparação com a nifedipina, a anlodipina apresenta maior biodisponibilidade, tempo mais prolongado para atingir concentrações plasmáticas máximas e metabolismo hepático mais lento A co-administração com nafcilina resulta em acentuada redução dos níveis plasmáticos de nifedipina
Benzotiazepina: **Diltiazem**	Angina variante ou de Prinzmetal ou angina estável crônica Hipertensão Fibrilação ou *flutter* atrial, taquicardia supraventricular paroxística	*Raramente arritmias cardíacas, bloqueio atrioventricular, bradiarritmias, exacerbação da insuficiência cardíaca* Edema periférico, síncope, hiperplasia das gengivas, tonteira	Síndrome do nó sinoatrial ou bloqueio AV de segundo ou de terceiro grau Taquicardia supraventricular associada a trato de *bypass* (ver Fig. 18.8) Insuficiência ventricular esquerda Hipotensão (pressão sistólica < 90 mm Hg) IM agudo com congestão pulmonar documentada em radiografia	Baixa relação de seletividade vascular-cardíaca Deprime tanto a automaticidade do nó SA quanto a velocidade de condução do nó AV Eleva os níveis séricos de carbamazepina, podendo resultar em toxicidade da carbamazepina Evitar o uso concomitante de bloqueadores beta-adrenérgicos
Fenilalquilamina: **Verapamil**	Iguais às do diltiazem	*Iguais aos do diltiazem*	Iguais às do diltiazem Além disso, o verapamil IV está contra-indicado para pacientes com taquicardia ventricular, bem como para pacientes em uso de beta-bloqueadores IV	Mesmas considerações terapêuticas do diltiazem Além disso, o verapamil possui maior efeito supressor sobre a contratilidade cardíaca do que o diltiazem O consumo de álcool durante a terapia crônica com verapamil pode resultar em concentrações séricas mais altas de álcool A co-administração com pimozida pode resultar em concentrações mais elevadas de pimozida e arritmias cardíacas A co-administração com sinvastatina aumenta acentuadamente as concentrações de sinvastatina

(*Continua*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 21 Farmacologia do Tônus Vascular** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
ATIVADORES DOS CANAIS DE POTÁSSIO ***Mecanismo — Abrem os canais de potássio modulados pelo ATP e hiperpolarizam a membrana plasmática, inibindo assim o influxo de cálcio através dos canais de cálcio regulados por voltagem***				
Minoxidil **Pinacidil** **Nicorandil** **Cromacalim**	Hipertensão grave ou refratária Alopécia de padrão masculino (minoxidil tópico)	*Angina, derrame pericárdico, taquicardia reflexa, síndrome de Stevens-Johnson, leucopenia, trombocitopenia* Cefaléia, rubor, hipotensão, hirsutismo, hipertricose, retenção de líquido, hipernatremia	Feocromocitoma	Dilatação arteriolar > dilatação venosa Tipicamente utilizados em associação com um beta-bloqueador e um diurético Utilizar com cautela em pacientes com comprometimento da função renal ou com aneurisma aórtico dissecante ou após IM agudo
ANTAGONISTA DOS RECEPTORES DE ENDOTELINA ***Mecanismo — Bloqueia a ativação dos receptores ET_A e ET_B pela endotelina endógena***				
Bosentan	Hipertensão pulmonar grave	*Hepatotoxicidade, anemia, hipotensão, retenção hídrica* Cefaléia, rubor	Gravidez Uso concomitante de ciclosporina A ou gliburida	Não deve ser utilizado em mulheres grávidas Monitoração mensal das provas de função hepática em pacientes em uso de bosentan Evitar geralmente o seu uso em pacientes com comprometimento hepático moderado a grave Utilizar com cautela em pacientes com hipovolemia, hipotensão, insuficiência cardíaca ou anemia Potencial de interações com outros fármacos metabolizados pela 2C9 ou 3A4 do citocromo P450 (p. ex., contraceptivos hormonais, sinvastatina, varfarina, cetoconazol)
HIDRALAZINA ***Mecanismo — Vasodilatador arteriolar. O mecanismo de ação é incerto; os mecanismos propostos incluem hiperpolarização da membrana, ativação dos canais de potássio e inibição da liberação de cálcio induzida por IP_3 do retículo sarcoplasmático nas células musculares lisas vasculares***				
Hidralazina	Hipertensão moderada a grave Insuficiência cardíaca grave	*Agranulocitose, leucopenia, hepatotoxicidade, lúpus eritematoso sistêmico* Cefaléia, palpitações, taquicardia, anorexia, diarréia	Aneurisma aórtico dissecante Coronariopatia Cardiopatia reumática valvar mitral	Dilatação arteriolar > dilatação venosa Tipicamente utilizada em associação com um beta-bloqueador e um diurético no tratamento da hipertensão Utilizada em associação com dinitrato de isossorbida no tratamento da insuficiência cardíaca; a formulação de associação com dinitrato de isossorbida pode proporcionar um benefício quanto à morbidade e mortalidade em negros norte-americanos com insuficiência cardíaca avançada O uso concomitante de diazóxido e do inibidor da MAO pode causar hipotensão grave
ANTAGONISTAS α_1-ADRENÉRGICOS ***Mecanismo — Bloqueiam a ativação dos receptores α_1-adrenérgicos por agonistas endógenos dos receptores***				
Prazosin **Doxazosin** **Terazosin**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 9			

ANTAGONISTAS β-ADRENÉRGICOS *Mecanismo — Bloqueiam a ativação dos receptores β-adrenérgicos por agonistas endógenos dos receptores*	
Propranolol (não-seletivo) **Atenolol, metoprolol (beta 1-seletivos)**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 9
INIBIDORES DA ECA *Mecanismo — Inibem a clivagem da AT-I em AT-II pela enzima conversora de angiotensina (ECA); inibem a degradação da bradicinina pela ECA*	
Captopril **Enalapril** **Lisinopril**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 20
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES AT_1 *Mecanismo — Bloqueiam a ativação dos receptores AT_1 de angiotensina II (AT-II) pela AT-II endógena*	
Losartana **Valsartana**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 20

22

Farmacologia da Hemostasia e Trombose

April W. Armstrong e David E. Golan

Introdução
Caso
Fisiologia da Hemostasia
Vasoconstrição
Hemostasia Primária
Aderência das Plaquetas
Reação de Liberação dos Grânulos das Plaquetas
Agregação Plaquetária e Consolidação
Hemostasia Secundária: A Cascata da Coagulação
Regulação da Hemostasia
Patogenia da Trombose
Lesão Endotelial
Fluxo Sangüíneo Anormal
Hipercoagulabilidade
Classes e Agentes Farmacológicos
Agentes Antiplaquetários
Inibidores da Ciclooxigenase
Inibidores da Fosfodiesterase
Inibidores da Via do Receptor de ADP
Antagonistas da GPIIb-IIIa
Anticoagulantes
Varfarina
Heparinas Não-Fracionadas e de Baixo Peso Molecular
Inibidores Seletivos do Fator Xa
Inibidores Diretos da Trombina
Proteína C Ativada Recombinante (r-APC)
Agentes Trombolíticos
Estreptoquinase
Ativador do Plasminogênio Tecidual (t-PA) Recombinante
Tenecteplase
Reteplase
Inibidores da Anticoagulação e da Fibrinólise
Protamina
Inibidores da Serina Protease
Análogos da Lisina
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

O sangue transporta oxigênio e nutrientes aos tecidos e remove deles os produtos da degradação metabólica. Os seres humanos desenvolveram um sistema bem regulado de **hemostasia** para manter o sangue no estado fluido e livre de coágulos nos vasos normais e para formar rapidamente um tampão localizado nos vasos lesados. A **trombose** descreve um estado patológico em que ocorre ativação inapropriada dos processos hemostáticos normais. Por exemplo, pode haver formação de um coágulo sangüíneo (trombo) em conseqüência de lesão vascular relativamente mínima, ocluindo parte da árvore vascular. Este capítulo descreve a fisiologia normal da hemostasia, a fisiopatologia da trombose e a farmacologia dos fármacos que podem ser utilizados para impedir ou reverter um estado trombótico. Os fármacos introduzidos neste capítulo são utilizados no tratamento de uma variedade de doenças cardiovasculares, como trombose venosa profunda e infarto do miocárdio.

■ Caso

O Sr. S, um homem de 55 anos com história clínica de hipertensão e tabagismo, acorda no meio da noite com sensação de pressão no tórax de localização subesternal, sudorese e dispnéia. Liga para o 911 e é levado para o departamento de emergência. O eletrocardiograma revela inversões profundas da onda T nas derivações V2 a V5. O painel de biomarcadores cardíacos mostra um nível de creatinocinase de 800 UI/L (normal, 60–400 UI/L), com fração MB (a isoforma específica do coração) de 10%, sugerindo infarto do miocárdio. É tratado com nitroglicerina intravenosa, aspirina, heparina não-fracionada e eptifibatide, porém a dor torácica persiste. É levado ao laboratório de cateterismo cardíaco, onde descobrem que ele tem um trombo ocupando 90% do RIVA (ramo interventricular anterior) da artéria coronária esquerda, com fluxo distal lento. Submete-se a uma angioplastia e colocação de *stent*, que são bem-sucedidas. Por ocasião da colocação do *stent*, administra-se uma dose de ataque intravenosa de clopidogrel. A heparina é suspensa. O paciente continua tomando eptifibatide por mais 18 horas e é transferido para a enfermaria de telemetria. Seis horas depois, observam que o Sr. S apresenta um hematoma (área de hemorragia localizada) em expansão na coxa direita, abaixo do local de acesso arterial. O eptifibatide é interrompido, e aplica-se pressão ao local de acesso; o hematoma tem a sua expansão interrompida. Dois dias depois, o Sr. S recebe alta, com prescrição de clopidogrel e aspirina, que são ministrados para evitar a trombose subaguda do *stent*.

QUESTÕES

- **1.** Como apareceu um coágulo sangüíneo na artéria coronária do Sr. S?
- **2.** Se a heparina de baixo peso molecular tivesse sido utilizada em lugar da heparina não-fracionada, como a monitoração do estado de coagulação do paciente durante o procedimento teria sido afetada?
- **3.** Como explicar a eficácia do eptifibatide (um antagonista da GPIIb-IIIa plaquetária) na inibição da agregação plaquetária?
- **4.** Quando foi observado o hematoma em expansão, alguma outra medida, além da interrupção do eptifibatide, poderia ter sido utilizada para reverter o efeito desse agente?
- **5.** Como a aspirina, a heparina, o clopidogrel e o eptifibatide atuam no tratamento do coágulo sangüíneo do Sr. S e na prevenção da formação recorrente de trombos?

FISIOLOGIA DA HEMOSTASIA

A lesão de um vaso sangüíneo deve induzir a formação de um coágulo sangüíneo para impedir a perda de sangue e permitir a cicatrização. A formação de coágulo também deve permanecer localizada para evitar a coagulação disseminada no interior dos vasos intactos. A formação de um coágulo localizado na área de lesão vascular ocorre em quatro estágios que se superpõem cronologicamente (Fig. 22.1). Em primeiro lugar, ocorre **vasoconstrição localizada** como resposta a um mecanismo neurogênico reflexo e à secreção de vasoconstritores derivados do endotélio, como a endotelina. Imediatamente após a vasoconstrição, ocorre **hemostasia primária**. Durante esse estágio, as plaquetas são ativadas e aderem à matriz subendotelial exposta. A **ativação das plaquetas** envolve uma alteração na forma da plaqueta, bem como a liberação do conteúdo dos grânulos secretores da plaqueta. As substâncias secretadas dos grânulos recrutam outras plaquetas, causando a adesão de maior número de plaquetas à matriz subendotelial e agregação entre as plaquetas no local de lesão vascular. A hemostasia primária resulta, em última análise, na formação de um **tampão hemostático primário**.

O objetivo dos últimos dois estágios da hemostasia consiste na formação de um tampão estável e permanente. Durante a **hemostasia secundária**, também conhecida como **cascata da coagulação**, o endotélio ativado e outras células adjacentes (ver adiante) expressam um fator procoagulante ligado à membrana, denominado **fator tecidual**, que forma complexos com o fator da coagulação VII, dando início à cascata da coagulação. O resultado final dessa cascata consiste na ativação da trombina, uma enzima crítica. A trombina desempenha duas funções centrais na hemostasia: (1) converte o fibrinogênio solúvel em polímero de fibrina insolúvel, que forma a matriz do coágulo, e (2) induz o recrutamento e a ativação de mais plaquetas. Evidências recentes indicam que a formação do coágulo de fibrina (hemostasia secundária) superpõe-se cronologicamente à formação do tampão plaquetário (hemostasia primária) e que ambos os processos reforçam um ao outro. Durante o estágio final, a agregação plaquetária e a polimerização da fibrina levam à formação de um **tampão permanente estável**. Além disso, os **mecanismos antitrombóticos** restringem o tampão permanente ao local de lesão vascular, assegurando, assim, que o tampão permanente não se estenda de modo inapropriado, ocluindo a árvore vascular.

VASOCONSTRIÇÃO

Ocorre vasoconstrição arteriolar transitória imediatamente após a lesão vascular. Essa vasoconstrição é mediada por um mecanismo neurogênico reflexo ainda pouco elucidado. A secreção endotelial local de **endotelina**, um potente vasoconstritor, potencializa a vasoconstrição reflexa. Como a vasoconstrição é transitória, o sangramento recomeçaria se a hemostasia primária não fosse ativada.

HEMOSTASIA PRIMÁRIA

A hemostasia primária tem por objetivo a formação de um tampão plaquetário que estabiliza rapidamente a lesão vascular. As plaquetas desempenham um papel essencial na hemostasia primária. As **plaquetas** consistem em fragmentos celulares que surgem por brotamento a partir de megacariócitos na medula óssea. Esses pequenos discos delimitados por membrana contêm citoplasma, mas carecem de núcleo. Os receptores de glicoproteínas na membrana plasmática das plaquetas constituem os mediadores primários através dos quais as plaquetas são ativadas. A hemostasia primária envolve a transformação das plaquetas em um tampão hemostático através de três reações: (1) aderência, (2) reação de liberação dos grânulos e (3) agregação e consolidação.

Aderência das Plaquetas

Na primeira reação, as plaquetas aderem ao colágeno subendotelial que fica exposto após a lesão vascular (Fig. 22.2). Essa aderência é mediada pelo **fator de von Willebrand (FvW)**, uma grande proteína multimérica que é secretada tanto pelas plaquetas ativadas quanto pelo endotélio lesado. O FvW liga-se a receptores de superfície (particularmente glicoproteína Ib [GPIb]) na membrana da plaqueta e ao colágeno exposto; essa ação de "ponte" medeia a aderência das plaquetas ao colágeno. A interação GPIb:FvW:colágeno é crítica para o início da hemostasia primária, visto que constitui o único mecanismo molecular conhecido pelo qual as plaquetas podem aderir à parede vascular lesada.

Reação de Liberação dos Grânulos das Plaquetas

As plaquetas aderentes sofrem um processo de ativação (Fig. 22.3) durante o qual ocorre liberação do conteúdo de seus grânulos. A reação de liberação é iniciada pela ligação do agonista a receptores de superfície celular, o que ativa as cascatas de fosforilação de proteínas intracelulares, causando, em última análise, a liberação do conteúdo dos grânulos. Especificamente, a estimulação pelo ADP, pela epinefrina e pelo colágeno leva à ativação da fosfolipase A_2 da membrana plaquetária (PLA_2). A PLA_2 cliva fosfolipídios da membrana e libera **ácido araquidônico**, que é convertido em um **endoperóxido cíclico** pela ciclooxigenase das plaquetas. Posteriormente, a tromboxano sintase converte o endoperóxido cíclico em **tromboxano A_2 (TxA_2)**. O TxA_2, através de um receptor acoplado à proteína G, provoca vasoconstrição no local de lesão vascular ao induzir uma redução dos níveis de cAMP nas células musculares lisas vasculares. O TxA_2 também estimula a **reação de liberação** dos grânulos das plaquetas, propagando, dessa maneira, a cascata de ativação plaquetária e vasoconstrição.

Durante a reação de liberação, os grânulos das plaquetas *secretam ativamente* grandes quantidades de ADP, Ca^{2+}, ATP, serotonina, FvW e fator plaquetário 4. *O ADP é particularmente*

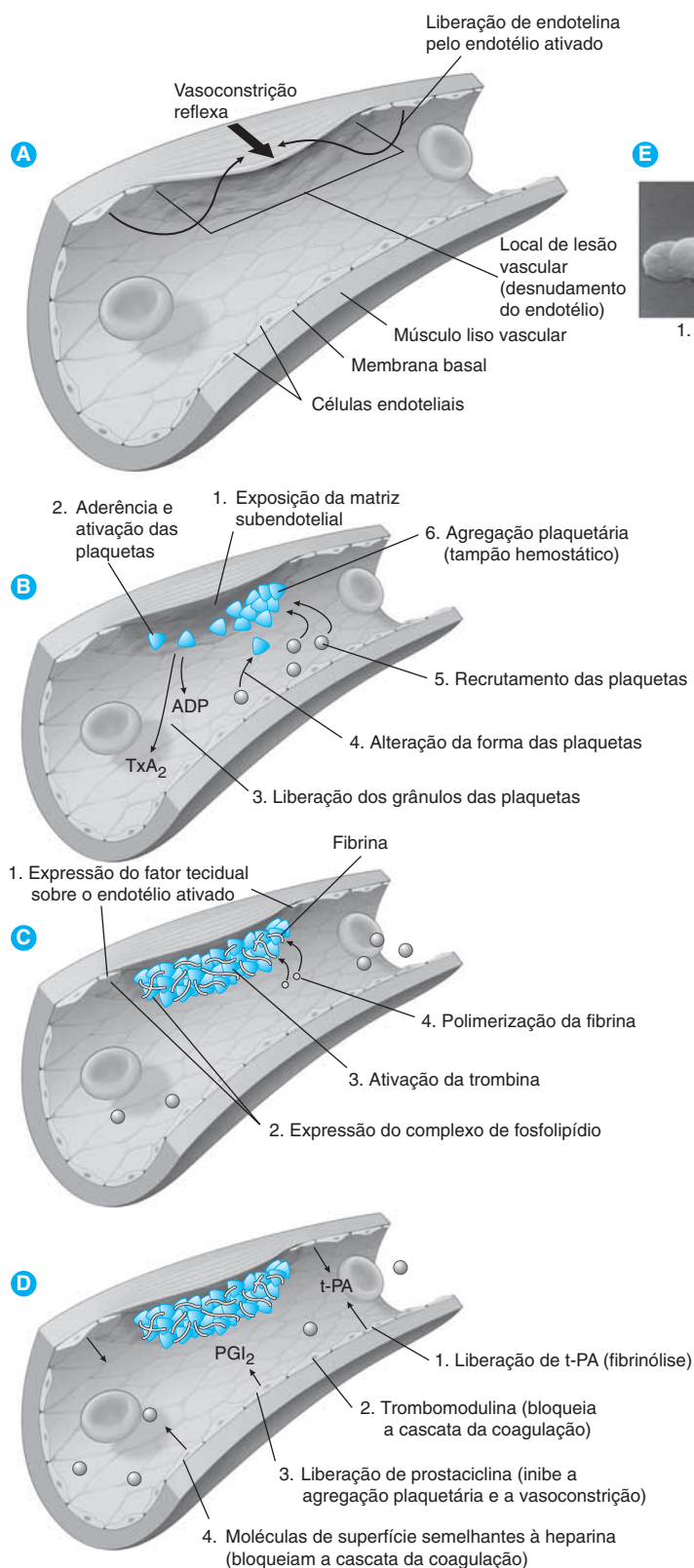



Fig. 22.1 Seqüência de eventos na hemostasia. O processo hemostático pode ser dividido em termos conceituais em quatro estágios — vasoconstrição, hemostasia primária, hemostasia secundária e resolução — embora evidências recentes tenham sugerido que esses estágios apresentam uma superposição temporal, podendo ser quase simultâneos. **A.** A lesão vascular provoca desnudamento do endotélio. A endotelina, liberada pelo endotélio ativado, e fatores neuro-humorais induzem uma vasoconstrição transitória. **B.** A exposição da matriz subendotelial *(1)* induzida pela lesão proporciona um substrato para a aderência e ativação das plaquetas *(2).* Na reação de liberação dos grânulos, as plaquetas ativadas secretam tromboxano A_2 (TxA_2) e ADP *(3).* O TxA_2 e o ADP liberados pelas plaquetas ativadas induzem a ativação das plaquetas adjacentes; essas plaquetas recém-ativadas sofrem uma mudança de forma *(4)* e são recrutadas para o local de lesão *(5).* A agregação das plaquetas ativadas no local de lesão forma um tampão hemostático primário *(6).* **C.** O fator tecidual expresso sobre as células endoteliais ativadas *(1)* e micropartículas leucocitárias (*não ilustradas*), juntamente com fosfolipídios ácidos expressos sobre as plaquetas ativadas e as células endoteliais ativadas (*2*), iniciam as etapas da cascata da coagulação, que culmina na ativação da trombina *(3).* A trombina ativa proteoliticamente o fibrinogênio para formar fibrina, que sofre polimerização em torno do local de lesão, resultando na formação de um tampão hemostático definitivo (secundário) *(4).* **D.** Fatores anticoagulantes e trombolíticos naturais limitam o processo hemostático ao local de lesão vascular. Esses fatores incluem o ativador do plasminogênio tecidual (t-PA), que ativa o sistema fibrinolítico *(1)*; a trombomodulina, que ativa inibidores da cascata da coagulação *(2)*; a prostaciclina, que inibe tanto a ativação plaquetária quanto a vasoconstrição *(3)*, e moléculas de superfície semelhantes à heparina, que catalisam a inativação dos fatores da coagulação *(4).* **E.** Micrografias eletrônicas de varredura de plaquetas em repouso *(1)*, uma plaqueta sofrendo expansão celular pouco depois de sua ativação *(2)* e uma plaqueta totalmente ativada após formação de feixes e ligação cruzada de filamentos de actina e contração da miosina *(3).*

importante para mediar a agregação plaquetária, fazendo com que as plaquetas se tornem "viscosas" e possam aderir umas às outras (ver adiante). Embora agonistas potentes (como a trombina e o colágeno) possam desencadear a secreção dos grânulos, mesmo quando a agregação é impedida, o ADP somente pode deflagrar a secreção dos grânulos na presença de agregação plaquetária. Presumivelmente, essa diferença deve-se ao conjunto de efetores intracelulares que estão acoplados aos diversos receptores agonistas. A liberação de íons Ca^{2+} também é importante na cascata da coagulação, conforme discutido adiante.

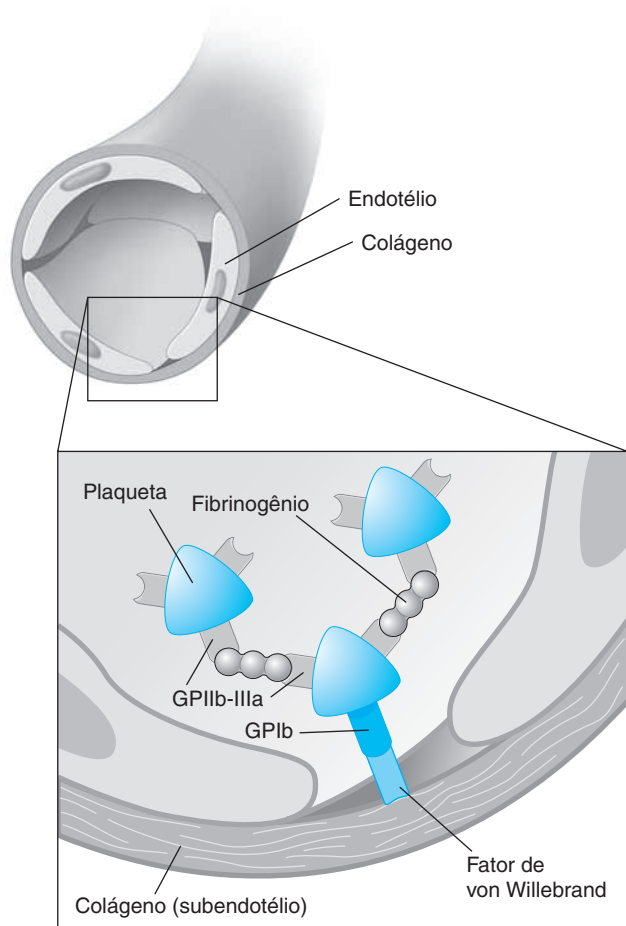



Fig. 22.2 Aderência e agregação plaquetárias. O fator de von Willebrand medeia a aderência das plaquetas ao subendotélio através de sua ligação à glicoproteína GPIb da membrana plaquetária e ao colágeno subendotelial exposto. Durante a agregação plaquetária, o fibrinogênio estabelece ligações cruzadas entre as plaquetas, através de sua ligação a receptores de GPIIb-IIIa nas membranas plaquetárias.

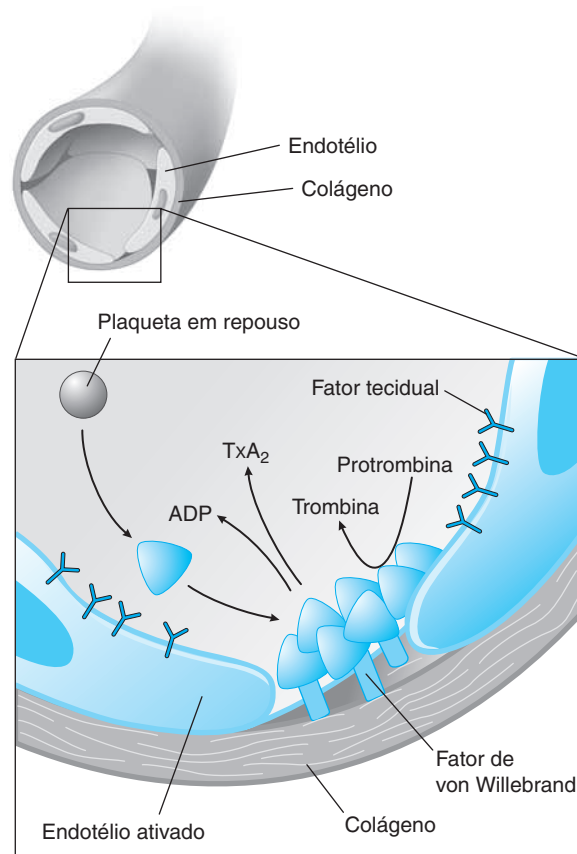



Fig. 22.3 Ativação das plaquetas. A ativação das plaquetas é iniciada no local de lesão vascular, quando as plaquetas circulantes aderem ao colágeno subendotelial exposto e são ativadas por mediadores gerados localmente. As plaquetas ativadas têm sua forma modificada e liberam o conteúdo de seus grânulos; formam-se agregados plaquetários à medida que plaquetas adicionais são recrutadas e ativadas. O recrutamento das plaquetas é mediado pela liberação de fatores plaquetários solúveis, incluindo ADP e tromboxano A_2 (TxA_2). O fator tecidual, expresso no endotélio ativado, é um componente iniciador crítico da cascata da coagulação. As membranas das plaquetas ativadas fornecem uma superfície para a ocorrência de várias reações críticas da cascata da coagulação, incluindo a conversão da protrombina em trombina.

Agregação Plaquetária e Consolidação

O TxA_2, o ADP e o colágeno fibroso são mediadores potentes da agregação plaquetária. O TxA_2 promove a agregação plaquetária através da estimulação de receptores de TxA_2 acoplados à proteína G na membrana plaquetária (Fig. 22.4). A ligação do TxA_2 a receptores de TxA_2 plaquetários leva à ativação da fosfolipase C (PLC), que hidrolisa o fosfatidilinositol 4,5-difosfato (PI[4,5]P_2) produzindo inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) e diacilglicerol (DAG). O IP_3 eleva a concentração citosólica de Ca^{2+} enquanto o DAG ativa a proteinocinase C (PKC), que por sua vez promove a ativação da PLA_2. Através de um mecanismo ainda pouco elucidado, a ativação da PLA_2 induz a expressão da GPIIb-IIIa funcional, a integrina da membrana que medeia a agregação plaquetária. O ADP desencadeia a ativação das plaquetas através de sua ligação a receptores de ADP acoplados à proteína G presentes na superfície das plaquetas (Fig. 22.5). Os dois subtipos de receptores de ADP das plaquetas acoplados à proteína G são denominados **receptores P2Y1** e **receptores P2Y(ADP)**. O P2Y1, um receptor acoplado a G_q, libera as reservas intracelulares de cálcio através da ativação da fosfolipase C. O P2Y(ADP), um receptor acoplado a G_i, inibe a adenilciclase. O receptor P2Y(ADP) é o alvo dos agentes antiplaquetários **ticlopidina** e **clopidogrel** (ver adiante). A ativação dos receptores de ADP medeia a mudança de forma das plaquetas e a expressão da GPIIb-IIIa. O colágeno fibroso ativa as plaquetas através de sua ligação direta à glicoproteína VI (GPVI) plaquetária. A ligação da GPVI pelo colágeno leva à ativação da fosfolipase C e à ativação das plaquetas, conforme já descrito.

As plaquetas agregam-se umas às outras através de uma molécula que estabelece pontes, o **fibrinogênio**, que possui múltiplos sítios de ligação para a GPIIb-IIIa funcional (Fig. 22.2). *Assim como a interação FvW:GPIb é importante na aderência das plaquetas ao colágeno subendotelial exposto, a interação fibrinogênio:GPIIb-IIIa é crítica para a agregação plaquetária*. A agregação plaquetária leva, em última análise, à formação de um coágulo reversível, ou **tampão hemostático primário**.

A ativação da **cascata da coagulação** ocorre quase simultaneamente com a formação do tampão hemostático primário, conforme descrito adiante. A ativação da cascata da coagulação leva à geração de fibrina, inicialmente na periferia do tampão hemostático primário. Os pseudópodes das plaquetas fixam-se aos filamentos de fibrina na periferia do tampão e sofrem *con-*

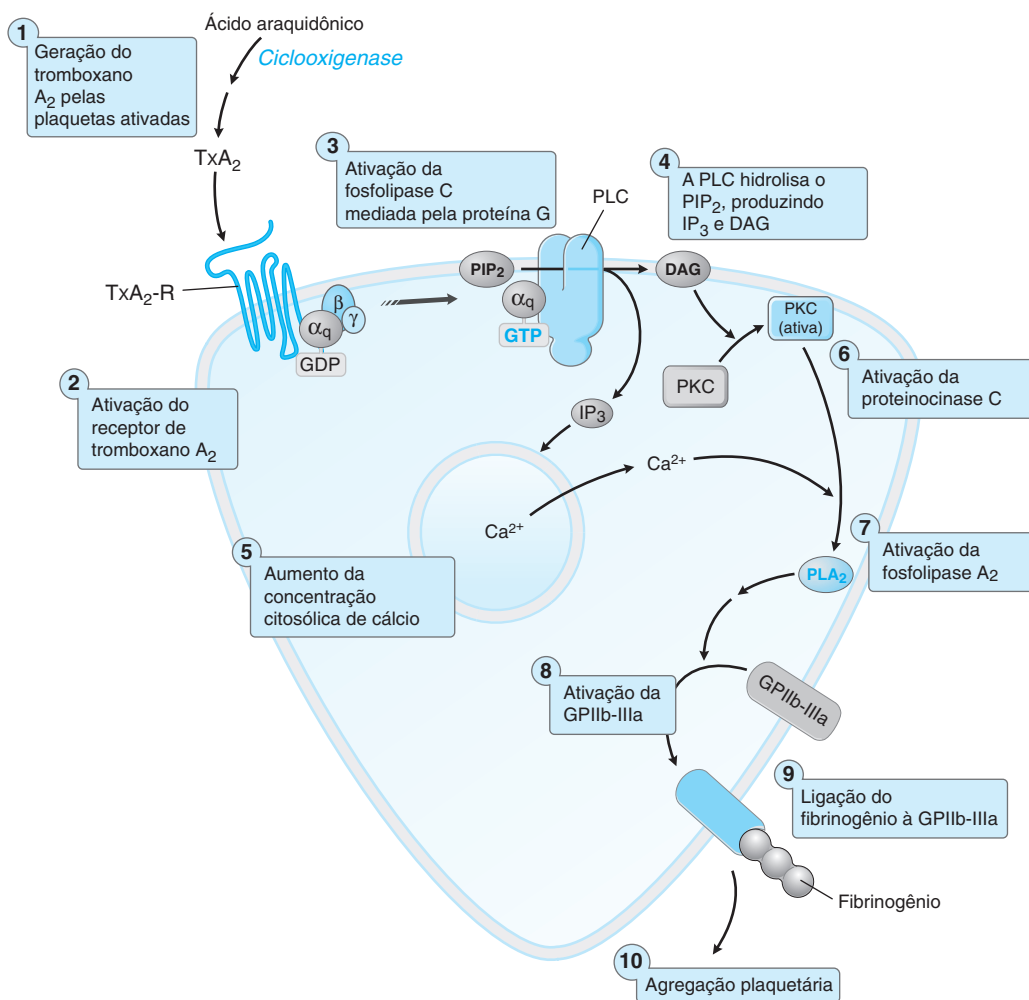



Fig. 22.4 Ativação da plaqueta pelo tromboxano A_2. 1. O tromboxano A_2 (TxA_2) é sintetizado a partir do ácido araquidônico nas plaquetas ativadas; a ciclooxigenase catalisa a etapa comprometida nesse processo. 2. O TxA_2 secretado liga-se ao receptor de TxA_2 (TxA_2-R) na superfície celular, um receptor acoplado à proteína G. 3. A isoforma da $G\alpha$, $G\alpha_q$, ativa a fosfolipase C (PLC). 4. A PLC hidrolisa o fosfatidilinositol 4,5-difosfato (PIP_2), produzindo inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) e diacilglicerol (DAG). 5. O IP_3 eleva a concentração citosólica de Ca^{2+} ao promover a liberação vesicular de Ca^{2+} no citosol. 6. O DAG ativa a proteinocinase C (PKC). 7. A PKC ativa a fosfolipase A_2 (PLA_2). 8. Através de um mecanismo que ainda está pouco elucidado, a ativação da PLA_2 leva à ativação da GPIIb-IIIa. 9. A GPIIb-IIIa ativada liga-se ao fibrinogênio. 10. O fibrinogênio estabelece ligações cruzadas entre plaquetas através de sua ligação a receptores de GPIIb-IIIa presentes em outras plaquetas. Essa ligação cruzada leva à agregação plaquetária e formação de um tampão hemostático primário.

tração. A contração das plaquetas produz um coágulo compacto, sólido e irreversível ou **tampão hemostático secundário**.

HEMOSTASIA SECUNDÁRIA: A CASCATA DA COAGULAÇÃO

A hemostasia secundária é também denominada **cascata da coagulação**. Essa cascata tem por objetivo formar um coágulo de fibrina estável no local de lesão vascular. Os detalhes da cascata da coagulação são apresentados de modo esquemático na Fig. 22.6. Devem-se assinalar vários princípios gerais.

Em primeiro lugar, a cascata da coagulação é uma seqüência de eventos enzimáticos. Os fatores da coagulação plasmáticos circulam, em sua maioria, na forma de *proenzimas* inativas, que são sintetizadas pelo fígado. Essas proenzimas são proteoliticamente clivadas e, portanto, ativadas pelos fatores ativados que as precedem na cascata. A reação de ativação é catalítica e não estequiométrica. Por exemplo, uma unidade de fator X ativado pode potencialmente gerar 40 "unidades de trombina". Esse poderoso processo de amplificação gera rapidamente grandes quantidades de fibrina no local de lesão vascular.

Em segundo lugar, as principais reações de ativação da cascata ocorrem em locais onde houve formação de um *complexo proteína-proteína baseado em fosfolipídio* (Fig. 22.7). Esse complexo é composto de uma superfície de membrana (proporcionada pelas plaquetas ativadas, células endoteliais ativadas e, possivelmente, micropartículas leucocitárias ativadas [ver adiante]), uma enzima (um fator da coagulação ativado), um substrato (a forma proenzima do fator da coagulação distal) e um cofator. A presença de fosfolipídios de carga negativa, particularmente fosfatidil serina, é fundamental para a montagem do complexo. A fosfatidil serina, que normalmente é seqüestrada no folheto interno da membrana plasmática, migra para o folheto externo da membrana em resposta à estimulação agonista das plaquetas, células endoteliais ou leucócitos. O cálcio é necessário para que a enzima, o substrato e o cofator adotem a sua conformação apropriada para a clivagem proteolítica de uma proenzima de fator da coagulação à sua forma ativada.

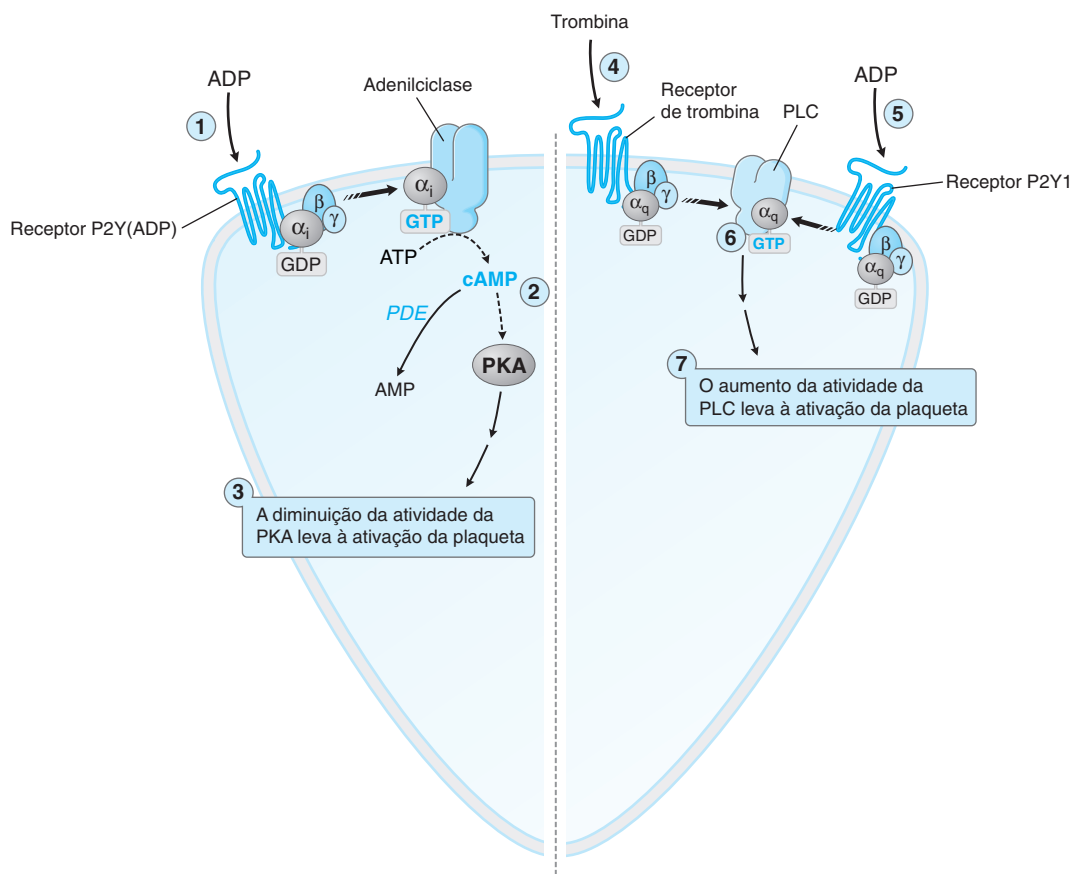



Fig. 22.5 Ativação da plaqueta pelo ADP e trombina. Painel da esquerda: 1. A ligação do ADP ao receptor P2Y(ADP) ativa uma proteína G_i, que inibe a adenilciclase. 2. A inibição da adenilciclase diminui a síntese de cAMP e, portanto, diminui a ativação da proteinocinase A (PKA) (*seta tracejada*). O cAMP é metabolizado a AMP pela fosfodiesterase (PDE). 3. A PKA inibe a ativação da plaqueta através de uma série de etapas que ainda não estão bem elucidadas. Por conseguinte, a ativação diminuída da PKA em decorrência da ligação do ADP ao receptor P2Y(ADP) provoca ativação da plaqueta. **Painel da direita:** 4. A trombina cliva proteoliticamente o domínio extracelular de seu receptor. Essa clivagem cria uma nova extremidade N-terminal, que se liga a um sítio de ativação no receptor de trombina ativando uma proteína G_q. 5. O ADP também ativa a G_q através de sua ligação ao receptor P2Y1. 6. A ativação da G_q (pela trombina ou pelo ADP) ativa a fosfolipase C (PLC). 7. A atividade da PLC leva à ativação da plaqueta, como mostra a Fig. 22.4. Observe que o ADP pode ativar as plaquetas através de sua ligação ao receptor P2Y(ADP) ou ao receptor P2Y1, embora evidências recentes sugiram que a ativação completa da plaqueta exija a participação de ambos os receptores.

Em terceiro lugar, a cascata da coagulação tem sido tradicionalmente dividida em vias **intrínseca** e **extrínseca** (Fig. 22.6). Essa divisão resulta de um teste *in vitro* e é essencialmente arbitrária. A via intrínseca é ativada *in vitro* pelo fator XII (fator de Hageman), enquanto a via extrínseca é iniciada *in vivo* pelo **fator tecidual**, uma lipoproteína expressa pelos leucócitos ativados (e pelas micropartículas derivadas dos leucócitos ativados; ver adiante), pelas células endoteliais ativadas, pelas células musculares lisas subendoteliais e pelos fibroblastos subendoteliais presentes no local de lesão vascular. Apesar da convergência dessas duas vias no ponto de ativação do fator X, existe também muita conexão entre elas. Como o fator VII (ativado pela via extrínseca) pode ativar proteoliticamente o fator IX (um fator-chave na via intrínseca), a via extrínseca é considerada como via primária para iniciar a coagulação *in vivo*.

Em quarto lugar, as vias intrínseca e extrínseca da coagulação levam à ativação do fator X. Em uma reação importante que exige a presença do fator V, o fator X ativado cliva proteoliticamente a protrombina (fator II) em **trombina** (fator IIa) (Fig. 22.8). A trombina é uma enzima multifuncional que atua na cascata da coagulação de quatro maneiras importantes: (1) converte a proteína plasmática solúvel fibrinogênio em fibrina que, a seguir, forma longas fibras poliméricas insolúveis; (2) ativa o fator XIII, que se liga aos polímeros de fibrina de forma cruzada, produzindo uma rede ou coágulo altamente estável; (3) amplifica a cascata da coagulação ao catalisar a ativação dos fatores VIII e V por retroalimentação; e (4) ativa poderosamente as plaquetas, causando liberação dos grânulos, agregação plaquetária e geração de micropartículas derivadas das plaquetas. Além de suas propriedades procoagulantes, a trombina atua para modular a resposta da coagulação. A trombina liga-se a receptores de trombina nas células endoteliais vasculares *intactas*, adjacentes à área de lesão vascular, e estimula essas células a liberar os inibidores plaquetários prostaciclina (PGI_2) e óxido nítrico (NO), a proteína profibrinolítica (ativador do plasminogênio tecidual [t-PA]) e o modulador do t-PA endógeno (inibidor do ativador do plasminogênio 1 [PAI-1]) (ver adiante).

O receptor de trombina, um receptor acoplado à proteína G e ativado por protease, é expresso na membrana plasmática das plaquetas, células endoteliais vasculares, células musculares lisas e fibroblastos. A ativação do receptor de trombina envolve a *clivagem* proteolítica de um domínio extracelular do receptor pela trombina. O novo ligante fixado ao NH_2-terminal liga-se intramolecularmente a um sítio distinto dentro do receptor e desencadeia a sinalização intracelular. A ativação do receptor de trombina resulta em ativação da PLC mediada pela proteína G (Fig. 22.5) e inibição da adenilciclase.

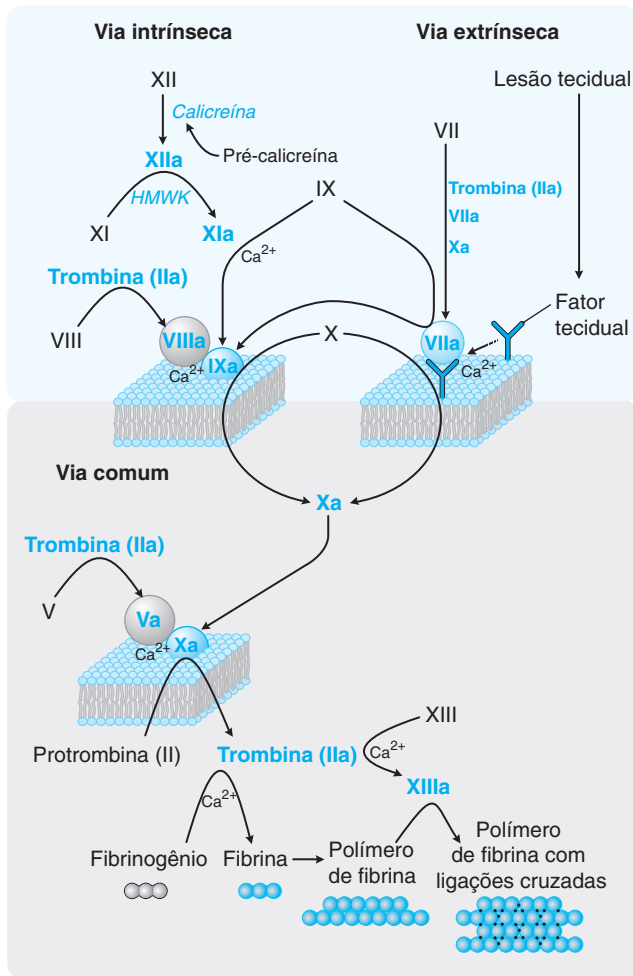



Fig. 22.6 Cascata da coagulação. A cascata da coagulação é arbitrariamente dividida em via intrínseca, via extrínseca e via comum. As vias intrínseca e extrínseca convergem no ponto de ativação do fator X. A via intrínseca é, em grande parte, uma via *in vitro*, enquanto a via extrínseca responde pela maior parte da coagulação *in vivo*. A via extrínseca é iniciada nos locais de lesão vascular através da expressão do fator tecidual sobre vários tipos diferentes de células, incluindo células endoteliais ativadas, leucócitos ativados (e micropartículas de leucócitos), células musculares lisas vasculares subendoteliais e fibroblastos subendoteliais. Observe que o Ca^{2+} é um cofator em muitas das etapas e que diversas etapas ocorrem sobre superfícies de fosfolipídio proporcionadas pelas plaquetas ativadas, células endoteliais ativadas e leucócitos ativados (e suas micropartículas). Os fatores da coagulação ativados estão indicados em *azul* e com "a" em caixa baixa. HMWK, cininogênio de alto peso molecular.

Fig. 22.7 Ativação dos fatores da coagulação sobre superfícies de fosfolipídio. A catálise superficial é fundamental para várias das reações de ativação da cascata da coagulação. Cada reação de ativação consiste em uma enzima (p. ex., fator IXa), um substrato (p. ex., fator X) e um cofator ou acelerador da reação (p. ex., fator VIIIa), todos organizados sobre a superfície de fosfolipídio das plaquetas, células endoteliais e leucócitos ativados. O Ca^{2+} permite que a enzima e o substrato adotem a conformação apropriada em cada reação de ativação. No exemplo apresentado, o fator VIIIa e o Ca^{2+} atuam como cofatores na clivagem do fator X em fator Xa mediada pelo fator IXa. O fator Va e o Ca^{2+} atuam, em seguida, como cofatores na clivagem da protrombina em trombina mediada pelo fator Xa.

Por fim, evidências recentes de experimentos de microscopia intravital (*in vivo*) sugerem que as micropartículas derivadas dos leucócitos desempenham um importante papel no acoplamento da formação do tampão plaquetário (hemostasia primária) à formação de coágulo de fibrina (hemostasia secundária). Uma subpopulação dessas micropartículas, liberadas de monócitos ativados no contexto da lesão e inflamação tecidual, parece expressar tanto o fator tecidual quanto a PSGL-1, uma proteína que se liga ao receptor de adesão da P-selectina expresso nas plaquetas ativadas. Ao recrutar micropartículas portadoras de fator tecidual através do tampão plaquetário em desenvolvimento (hemostasia primária), a geração de trombina e a formação de coágulo de fibrina (hemostasia secundária) poderiam ser acentuadamente aceleradas dentro do próprio tampão. Com efeito, parece que o fator tecidual da parede vascular (expresso pelas células endoteliais e fibroblastos subendoteliais ativados e pelas células musculares lisas) e o fator tecidual microparticulado são ambos importantes na formação de um coágulo estável.

REGULAÇÃO DA HEMOSTASIA

A hemostasia é primorosamente regulada por duas razões principais. Em primeiro lugar, a hemostasia precisa limitar-se ao local específico de lesão vascular. Isto é, a ativação das plaquetas e dos fatores da coagulação do plasma só deve ocorrer no local de lesão endotelial, expressão do fator tecidual e exposição dos fosfolipídios procoagulantes. Em segundo lugar, o tamanho dos tampões hemostáticos primário e secundário deve ser restrito, de modo que a luz vascular permaneça desobstruída. Após a ocorrência de lesão vascular, o endotélio intacto na vizinhança imediata da lesão torna-se "ativado". Esse endotélio ativado apresenta uma série de fatores procoagulantes, que promovem a hemostasia no local de lesão, e fatores anticoagulantes, que restringem a propagação do coágulo além do local de lesão. Os fatores procoagulantes, como o fator tecidual e a fosfatidil serina, tendem a estar *ligados à membrana* e *localizados* na área de lesão — esses fatores proporcionam uma superfície para que a cascata da coagulação possa prosseguir. Em contrapartida, os fatores anticoagulantes são geralmente *secretados* pelo endotélio e são *solúveis* no sangue. Por conseguinte, *o endotélio ativado mantém um equilíbrio entre fatores procoagulantes e anticoagulantes para limitar a hemostasia ao local de lesão vascular.*

Após lesão vascular, o endotélio que circunda a área lesada atua em cinco mecanismos distintos que limitam a iniciação e a propagação do processo hemostático à vizinhança imediata da lesão. Esses mecanismos envolvem a prostaciclina (PGI_2), a antitrombina III, as proteínas C e S, o inibidor da via do fator tecidual (TFPI) e o ativador do plasminogênio de tipo tecidual (t-PA).

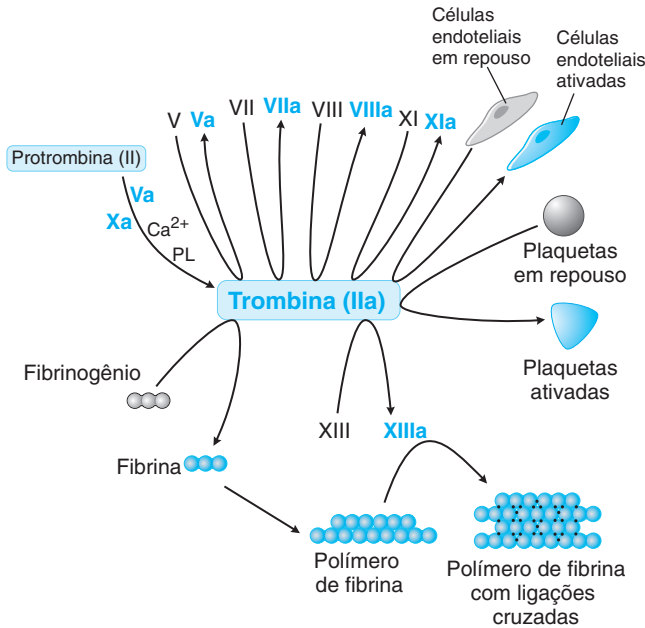



Fig. 22.8 Papel central da trombina na cascata da coagulação. Na cascata da coagulação, a protrombina é clivada em trombina pelo fator Xa; o fator Va e o Ca^{2+} atuam como cofatores nessa reação, e a reação ocorre sobre uma superfície de fosfolipídio (PL) ativada (que expressa fosfatidil serina). A trombina converte a proteína plasmática solúvel, o fibrinogênio, em fibrina, que sofre polimerização espontânea. A trombina também ativa o fator XIII, uma transglutaminase que se liga aos polímeros de fibrina de modo cruzado, formando uma rede ou coágulo altamente estável. A trombina também ativa os cofatores V e VIII, bem como os fatores da coagulação VII e XI. Além disso, a trombina ativa tanto as plaquetas quanto as células endoteliais. Por fim, a trombina estimula a liberação de vários fatores antitrombóticos — incluindo PGI_2, NO e t-PA — a partir das células endoteliais (intactas) em repouso que se encontram próximo ao local de lesão vascular; esses fatores limitam a hemostasia primária e secundária ao local de lesão (*não indicado*).

A **prostaciclina (PGI_2)** é um eicosanóide (um metabólito do ácido araquidônico) que é sintetizada e secretada pelo endotélio. Através de sua atuação nos receptores de G_s da superfície das plaquetas acoplados à proteína PGI_2, esse metabólito aumenta os níveis de cAMP no interior das plaquetas e, por conseguinte, inibe a agregação plaquetária e a liberação do conteúdo dos grânulos das plaquetas. A PGI_2 também possui efeitos vasodilatadores poderosos; esse mediador induz o relaxamento do músculo liso vascular através de um aumento dos níveis de cAMP no interior das células do músculo liso vascular. (Observe que esses mecanismos são fisiologicamente antagônicos aos do TxA_2, que induz a ativação das plaquetas e vasoconstrição ao diminuir os níveis intracelulares de cAMP.) Por conseguinte, a PGI_2 impede a aderência das plaquetas ao endotélio intacto que circunda o local de lesão vascular e também mantém a desobstrução vascular em torno do local de lesão.

A **antitrombina III** inativa a trombina e outros fatores da coagulação (IXa, Xa, XIa e XIIa, onde "a" indica um fator "ativado") através da formação de um complexo estequiométrico com o fator da coagulação (Fig. 22.9). Essas interações são potencializadas por uma molécula semelhante à heparina, que é expressa na superfície das células endoteliais intactas, assegurando a atuação desse mecanismo em todos os locais da árvore vascular, *exceto* onde o endotélio está desnudado no local de lesão vascular. (Esses proteoglicanos de superfície das células endoteliais são designados como "heparino-símiles" visto que constituem o equivalente fisiológico do agente farmacológico heparina, discutida adiante.) As moléculas semelhantes à heparina sobre as células endoteliais ligam-se à antitrombina III e a ativam; a seguir, a antitrombina III está preparada para formar um complexo com os fatores da coagulação ativados (e, conseqüentemente, inativá-los).

A **proteína C** e a **proteína S** são proteínas que dependem da vitamina K e que diminuem a velocidade da cascata da coagulação através da inativação dos fatores da coagulação Va e VIIIa. A proteína C e a proteína S fazem parte de um mecanismo de controle por retroalimentação, em que a geração excessiva de trombina leva à ativação da proteína C que, por sua vez, ajuda a impedir a oclusão da luz vascular pelo coágulo de fibrina em crescimento. Especificamente, a proteína de superfície da célula endotelial, a **trombomodulina**, é um receptor tanto para a trombina quanto para a proteína C no plasma. A trombomodulina liga-se a essas proteínas de modo que a trombina ligada à trombomodulina cliva a proteína C em proteína C ativada (também conhecida como *proteína Ca*). Em uma reação que exige a presença do cofator proteína S, a proteína C ativada inibe então a coagulação ao efetuar a clivagem (e, portanto, a inativação) dos fatores Va e VIIIa.

O **inibidor da via do fator tecidual (TFPI)**, como o próprio nome indica, limita a ação do fator tecidual (TF). A cascata da coagulação é iniciada quando o fator VIIa forma um complexo com o TF no local de lesão vascular (Fig. 22.6). O complexo VIIa:TF resultante catalisa a ativação dos fatores IX e X. Após a geração de quantidades limitadas de fatores IXa e Xa, o complexo VIIa:TF torna-se inibido por retroalimentação pelo TFPI em uma reação em duas etapas. Na primeira etapa, o TFPI liga-se ao fator Xa e neutraliza a sua atividade numa reação independente de Ca^{2+}. Subseqüentemente, o complexo TFPI:Xa interage com o complexo VIIa:TF através de um segundo domínio do TFPI, com conseqüente formação de um complexo quaternário Xa:TFPI:VIIa:TF. Os "nós" da molécula do TFPI mantêm firmemente o complexo quaternário e, portanto, inativam o complexo VIIa:TF. Dessa maneira, o TFPI impede a ativação excessiva dos fatores IX e X mediada pelo TF.

A **plasmina** exerce seu efeito anticoagulante através da clivagem proteolítica da fibrina em produtos de degradação da fibrina. Como a plasmina possui efeitos antitrombóticos poderosos, a *formação* de plasmina intrigou os pesquisadores durante muitos anos, e foram desenvolvidos diversos agentes farmacológicos tendo como alvo a via de formação da plasmina (Fig. 22.10). A plasmina é gerada pela clivagem proteolítica do plasminogênio, uma proteína plasmática sintetizada no fígado. A clivagem proteolítica é catalisada pelo **ativador do plasminogênio tecidual (t-PA)**, que é sintetizado e secretado pelo endotélio. A atividade da plasmina é cuidadosamente modulada por três mecanismos reguladores, a fim de restringir a ação da plasmina ao local de formação do coágulo. Em primeiro lugar, o t-PA é mais efetivo quando está ligado a uma rede de fibrina. Em segundo lugar, a atividade do t-PA pode ser inibida pelo **inibidor do ativador do plasminogênio (PAI)**. Quando as concentrações locais de trombina e de citocinas inflamatórias (como IL-1 e TNF-α) estão *elevadas*, as células endoteliais *aumentam* a liberação de PAI, impedindo a ativação da plasmina pelo t-PA. Isso assegura a formação de um coágulo de fibrina estável no local de lesão vascular. Em terceiro lugar, a **α_2-antiplasmina** é uma proteína plasmática que neutraliza a plasmina livre na circulação e que, portanto, impede a degradação aleatória do fibrinogênio plasmático. O fibrinogênio plasmático é importante para a agregação plaquetária na hemostasia primária (ver anteriormente) e também é o precursor do polímero de fibrina necessário na formação de um coágulo estável.

A

ATIII + Heparina → ATIII Heparina

Antitrombina III

Moléculas endógenas semelhantes à heparina ou **heparina não-fracionada exógena**

B

Fatores da coagulação ativos

Fatores da coagulação inativos

Trombina
Xa
IXa
XIa
XIIa

+ ATIII Heparina

Trombina ATIII Heparina → Trombina ATIII

Xa ATIII Heparina → Xa ATIII + Heparina

IXa XIa XIIa ATIII Heparina → IXa XIa XIIa ATIII

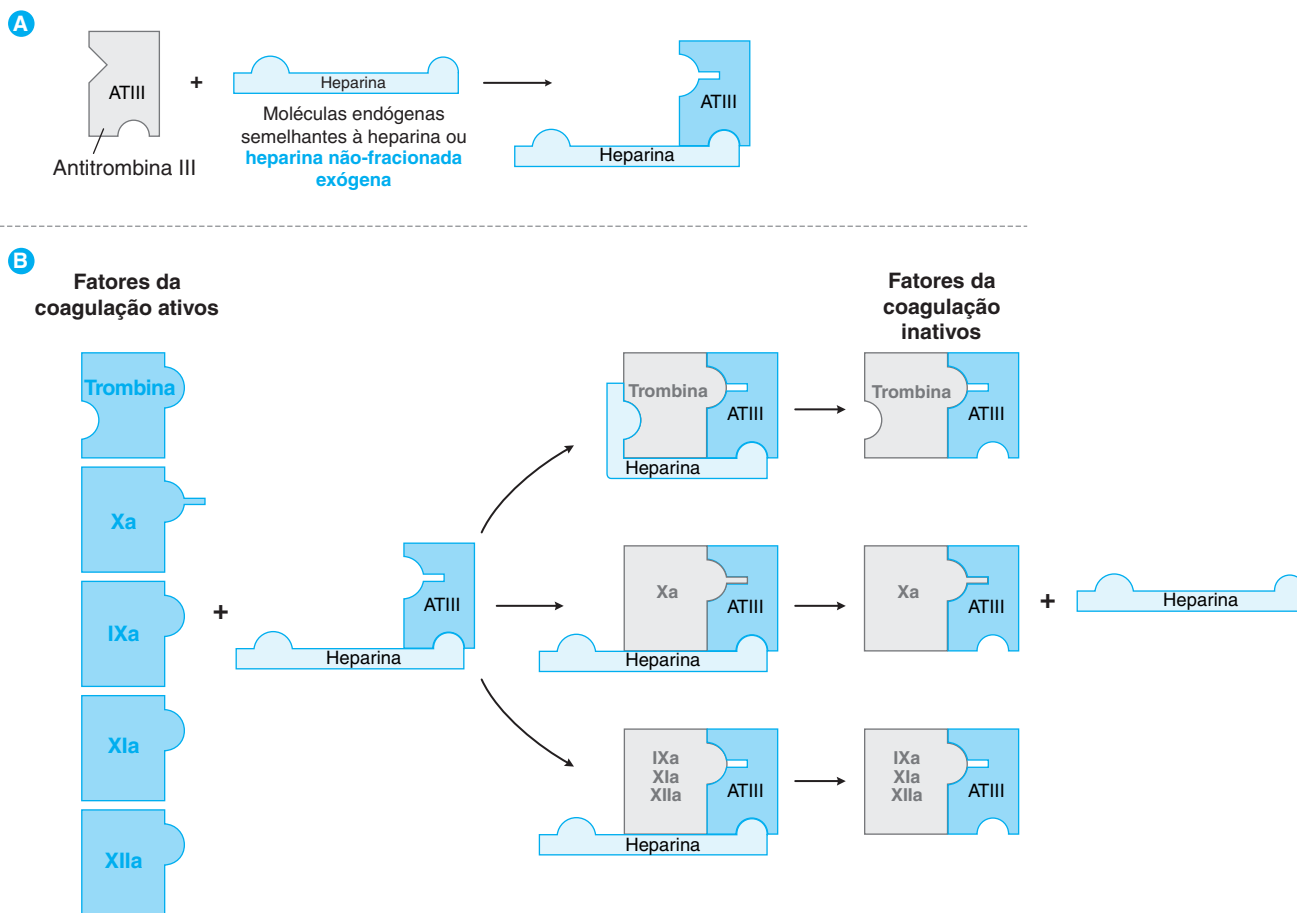



Fig. 22.9 Ação da antitrombina III. A antitrombina III (ATIII) inativa a trombina e os fatores IXa, Xa, XIa e XIIa através da formação de um complexo estequiométrico com esses fatores da coagulação. Essas reações são catalisadas fisiologicamente por moléculas semelhantes à heparina, que são expressas nas células endoteliais sadias; os locais de lesão vascular não expressam moléculas semelhantes à heparina, visto que o endotélio está desnudado ou lesado. Farmacologicamente, essas reações são catalisadas pela administração de heparina exógena. De modo mais detalhado, a ligação da heparina à ATIII induz uma alteração na conformação da ATIII **(A)** que permite a sua ligação à trombina ou aos fatores da coagulação IXa, Xa, XIa ou XIIa. O complexo estequiométrico entre ATIII e o fator da coagulação é altamente estável, permitindo a dissociação da heparina sem romper o complexo **(B)**.

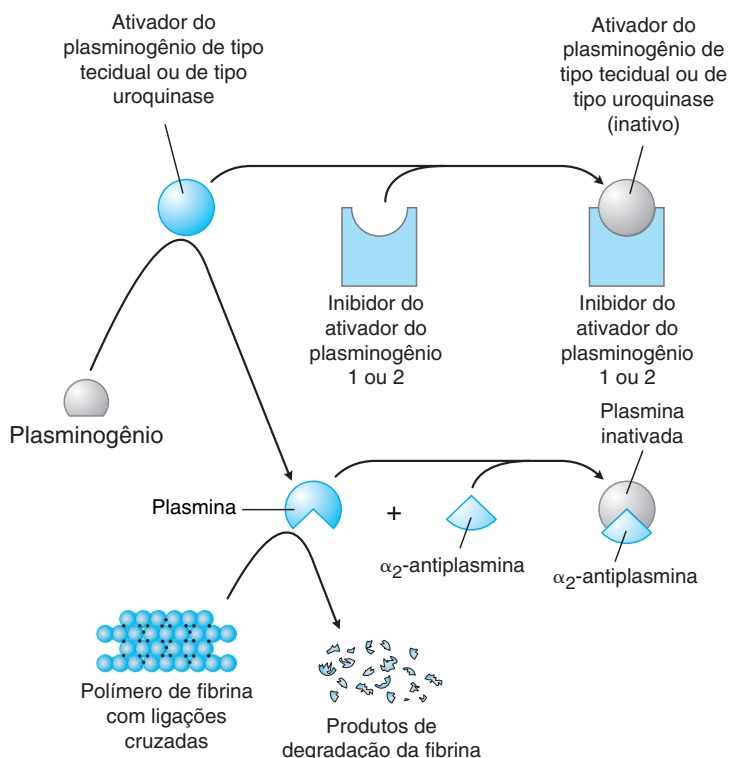



Fig. 22.10. O sistema fibrinolítico. A plasmina é formada pela clivagem proteolítica do plasminogênio pelo ativador do plasminogênio de tipo tecidual ou de tipo uroquinase. A formação da plasmina pode ser inibida pelo inibidor do ativador do plasminogênio 1 ou 2, que se liga aos ativadores do plasminogênio, inativando-os. Na reação fibrinolítica, a plasmina cliva os polímeros de fibrina com ligações cruzadas, formando produtos de degradação da fibrina. A α_2-antiplasmina, que circula na corrente sangüínea, neutraliza a plasmina livre na circulação.

PATOGENIA DA TROMBOSE

A trombose refere-se à extensão patológica da hemostasia. Na trombose, as reações da coagulação estão inapropriadamente reguladas, de modo que ocorre aumento descontrolado do coágulo, causando oclusão da luz do vaso sangüíneo. O coágulo patológico é denominado **trombo**. Três fatores principais predispõem à formação de um trombo — lesão endotelial, fluxo sangüíneo anormal e hipercoagulabilidade. Esses três fatores, que se influenciam mutuamente, são conhecidos, em seu conjunto, como **tríade de Virchow** (Fig. 22.11).

LESÃO ENDOTELIAL

A lesão endotelial constitui a influência dominante na formação de trombos no *coração* e na *circulação arterial*. Existem numerosas causas possíveis de lesão endotelial, incluindo alterações no estresse de cisalhamento associadas à hipertensão ou fluxo turbulento, hiperlipidemia, níveis elevados de glicemia no diabetes melito, lesão vascular traumática e algumas infecções. (É interessante lembrar que o Sr. S desenvolveu trombose da artéria coronária, que provavelmente é atribuível a lesão endotelial secundária à hipertensão e ao tabagismo.)

A lesão endotelial predispõe a luz vascular à formação de trombo através de três mecanismos. Em primeiro lugar, os ativadores das plaquetas, como o colágeno subendotelial exposto, promovem a aderência plaquetária ao local de lesão. Em segundo lugar, a exposição do fator tecidual sobre o endotélio lesado desencadeia a cascata da coagulação. Por fim, as substâncias antitrombóticas naturais, como t-PA e PGI_2, sofrem depleção no local de lesão vascular, visto que esses mecanismos dependem do funcionamento de uma camada de células endoteliais intactas.

FLUXO SANGÜÍNEO ANORMAL

O fluxo sangüíneo anormal refere-se a um estado de **turbulência** ou de **estase**, mais do que a um fluxo laminar. A presença de placas ateroscleróticas predispõe comumente a um fluxo sangüíneo turbulento na proximidade da placa. As bifurcações dos vasos sangüíneos também podem criar áreas de fluxo turbulento. O fluxo sangüíneo turbulento provoca lesão endotelial, forma contracorrentes e cria bolsas locais de estase. A estase local também pode resultar da formação de um aneurisma (dilatação focal de um vaso ou de uma câmara cardíaca) e de infarto do miocárdio. Nesta última situação, uma região do miocárdio não-contrátil (infartado) atua como local preferencial de estase. As arritmias cardíacas, como a fibrilação atrial, também podem gerar áreas de estase local. A estase constitui a principal causa de formação de trombos *venosos*.

O comprometimento do fluxo sangüíneo normal por turbulência ou por estase promove a trombose através de três mecanismos principais. No primeiro mecanismo, a ausência de fluxo sangüíneo laminar faz com que as plaquetas fiquem em estreita proximidade com a parede do vaso. Em segundo lugar, a estase inibe o fluxo de sangue novo no leito vascular, de modo que os fatores da coagulação ativados na região não são removidos nem diluídos. Por fim, o fluxo sangüíneo anormal promove a ativação das células endoteliais, resultando em um estado protrombótico.

Fig. 22.11 Tríade de Virchow. A lesão endotelial, o fluxo sangüíneo anormal e a hipercoagulabilidade são três fatores que predispõem à formação de trombo. Esses três fatores estão inter-relacionados; a lesão endotelial predispõe ao fluxo sangüíneo anormal e à hipercoagulabilidade, enquanto o fluxo sangüíneo anormal pode causar tanto lesão endotelial quanto hipercoagulabilidade.

HIPERCOAGULABILIDADE

Em geral, a hipercoagulabilidade é menos importante do que a lesão endotelial e o fluxo sangüíneo anormal como fator predispondo à trombose; todavia, essa condição pode representar um fator importante em alguns pacientes. A hipercoagulabilidade refere-se a uma resposta anormalmente amplificada da coagulação à lesão vascular, devido a (1) **distúrbios primários (genéticos)** ou (2) **distúrbios secundários (adquiridos)** (ver Quadro 22.1). (Os estados hipocoaguláveis ou **distúrbios hemorrágicos** também podem resultar de causas primárias ou secundárias; ver o Boxe 22.1 para um exemplo.)

Entre as causas genéticas de hipercoagulabilidade, a mutação conhecida mais prevalente ocorre no gene do fator da coagulação V. Nos Estados Unidos, estima-se que 6% da população branca tenham mutações no gene do fator V. A mutação mais comum é a mutação de Leiden, em que a arginina é substituída por glutamina na posição 506. Essa posição é importante, visto que faz parte de um sítio no fator Va caracterizado pela sua clivagem proteolítica pela proteína C ativada. A proteína **fator V de Leiden** mutante é resistente à clivagem proteolítica pela proteína C ativada. Em conseqüência da mutação de Leiden, o fator Va acumula-se e, portanto, promove a coagulação.

Uma segunda mutação comum (cuja incidência é de 2%) é a **mutação da protrombina G20210A**, em que a guanina (G) é substituída pela adenina (A) na região 3'-não-traduzida do gene da protrombina. Essa mutação determina um aumento de 30% nos níveis plasmáticos de protrombina. Tanto a mutação do fator V de Leiden quanto a mutação da protrombina G20210A estão associadas a um risco significativamente aumentado de trombose venosa e a um risco modestamente aumentado de trombose arterial. Outros distúrbios genéticos que predispõem alguns indivíduos à trombose incluem mutações nos genes do fibrinogênio, da proteína C, da proteína S e da antitrombina III. Embora estes últimos distúrbios sejam relativamente raros (incidência de menos de 1%), os pacientes com deficiência genética de proteína C, proteína S ou antitrombina III freqüentemente apresentam trombose venosa espontânea.

Algumas vezes, a hipercoagulabilidade pode ser adquirida (secundária), e não genética. Um exemplo de hipercoagulabilidade adquirida é a **síndrome de trombocitopenia induzida por heparina**. Em alguns pacientes, a administração do anticoagulante heparina estimula o sistema imune a produzir anticorpos circulantes dirigidos contra um complexo constituído de heparina e fator plaquetário 4. Como o fator plaquetário 4 é encontrado nas superfícies das plaquetas e das células endoteliais, a ligação do anticorpo ao complexo heparina:fator plaquetário 4

QUADRO 22.1 Principais Causas de Hipercoagulabilidade

CONDIÇÃO	MECANISMO DE HIPERCOAGULABILIDADE
Primária (Genética)	
Mutação do fator V de Leiden (fator V R506Q) (comum)	Resistência à proteína C ativada → excesso de fator Va
Hiper-homocisteinemia (comum)	Lesão endotelial devida ao acúmulo de homocisteína
Mutação da protrombina G20210A (comum)	Aumento do nível e da atividade da protrombina
Deficiência de antitrombina III (menos comum)	Inativação diminuída dos fatores IIa, IXa e Xa
Deficiência de proteína C ou S (menos comum)	Inativação proteolítica diminuída dos fatores VIIIa e Va
Secundária (Adquirida)	
Síndrome do anticorpo antifosfolipídio	Auto-anticorpos dirigidos contra fosfolipídios de carga negativa → ↑ aderência plaquetária
Trombocitopenia induzida por heparina	Anticorpos dirigidos contra o fator plaquetário 4 → ativação das plaquetas
Neoplasia maligna	Indução da expressão do fator tecidual por células tumorais
Síndromes mieloproliferativas	Viscosidade elevada do sangue, plaquetas alteradas
Síndrome nefrótica	Perda de antitrombina III na urina, ↑ fibrinogênio, ↑ ativação das plaquetas
Uso de anticoncepcionais orais, terapia de reposição com estrógeno	↑ Síntese hepática de fatores da coagulação e/ou efeitos do estrógeno sobre o endotélio (esse efeito pode ser mais proeminente em pacientes com hipercoagulabilidade primária subjacente)
Hemoglobinúria paroxística noturna	Desconhecido, possivelmente plaquetas com "extravasamento"
Período pós-parto	Estase venosa, aumento dos fatores da coagulação, traumatismo tecidual
Cirurgia/traumatismo	Estase venosa, imobilização, lesão tecidual

resulta em remoção das plaquetas da circulação mediada por esses anticorpos, com conseqüente trombocitopenia. Todavia, em alguns pacientes, a ligação dos anticorpos também provoca ativação das plaquetas, lesão endotelial e estado protrombótico. Embora tanto a heparina não-fracionada quanto a heparina de baixo peso molecular (ver adiante) possam causar trombocitopenia, parece que a heparina de baixo peso molecular está associada a uma menor incidência de trombocitopenia do que a heparina não-fracionada.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

Foram desenvolvidos fármacos para impedir e/ou reverter a formação de trombos. Esses fármacos são divididos em três classes: agentes antiplaquetários, anticoagulantes e agentes trombolíticos. Os agentes hemostáticos, discutidos no final do capítulo, são algumas vezes utilizados para reverter os efeitos dos anticoagulantes ou para inibir a fibrinólise endógena.

AGENTES ANTIPLAQUETÁRIOS

Conforme descrito anteriormente, a formação de um tampão plaquetário localizado em resposta à lesão endotelial constitui a etapa inicial no processo de trombose arterial. Por conseguinte, a inibição da função plaquetária constitui uma estratégia profilática e terapêutica útil contra o infarto do miocárdio e o acidente vascular cerebral causado por trombose nas artérias coronárias e cerebrais, respectivamente. As classes de fármacos antiplaquetários de uso clínico atual incluem os inibidores da ciclooxigenase (COX), os inibidores da fosfodiesterase, os inibidores da via do receptor de ADP e antagonistas da GPIIb-IIIa.

Inibidores da Ciclooxigenase

A **aspirina** inibe a síntese de prostaglandinas, inibindo, assim, a reação de liberação das plaquetas e interferindo na agregação plaquetária normal.

A bioquímica da síntese de prostaglandinas nas plaquetas e nas células endoteliais fornece uma base para compreender o mecanismo de ação da aspirina como agente antiplaquetário. A Fig. 22.12 mostra a via de síntese das prostaglandinas, que é discutida de modo mais pormenorizado no Cap. 41. De modo sucinto, a ativação das plaquetas e das células endoteliais induz a clivagem dos fosfolipídios de membrana pela fosfolipase A_2 (PLA_2) e a liberação de ácido araquidônico. A seguir, o ácido araquidônico é transformado em um endoperóxido cíclico (também conhecido como **prostaglandina G_2** ou **PGG_2**) pela enzima COX. Nas plaquetas, o endoperóxido cíclico é convertido em tromboxano A_2 (TxA_2). O TxA_2, através de sua atuação nos receptores de TxA_2 de superfície celular, provoca vasoconstrição localizada e atua como poderoso indutor da agregação plaquetária e da reação de liberação dos grânulos das plaquetas. Nas células endoteliais, o endoperóxido cíclico é convertido em prostaciclina (PGI_2). Por sua vez, a PGI_2 provoca vasodilatação localizada e inibe a agregação plaquetária e a reação de liberação do conteúdo dos grânulos das plaquetas.

A aspirina atua através da acetilação *covalente* de um resíduo de serina próximo ao sítio ativo da enzima COX, inibindo, assim, a síntese do endoperóxido cíclico e dos vários metabólitos do endoperóxido cíclico. Na ausência de TxA_2, observa-se uma acentuada redução na agregação plaquetária e na

BOXE 22.1 Distúrbios Hemorrágicos

Quando ocorre lesão do endotélio vascular, o processo hemostático assegura a formação de um coágulo localizado e estável, sem causar obstrução da luz vascular. Assim como a trombose representa uma variação patológica desse processo fisiológico normalmente coordenado, os distúrbios que envolvem níveis insuficientes de plaquetas funcionais ou de fatores da coagulação podem levar a um estado hipocoagulável, caracterizado, clinicamente, por episódios de hemorragia não-controlada. Os distúrbios hemorrágicos resultam de inúmeras causas, incluindo distúrbios da vasculatura, deficiência de vitamina K e distúrbios ou deficiências das plaquetas, dos fatores da coagulação e do fator de von Willebrand. A hemofilia A serve de exemplo de distúrbio hemorrágico, em que a hipocoagulabilidade constitui a patologia subjacente.

A hemofilia A é o distúrbio genético mais comum de sangramento grave. A característica fundamental do distúrbio consiste em uma redução na quantidade ou na atividade do fator da coagulação VIII. A síndrome é transmitida de modo ligado ao X, e os pacientes são, em sua maioria, do sexo masculino ou indivíduos do sexo feminino homozigotos. Trinta por cento dos pacientes não apresentam história familiar de hemofilia A e representam, presumivelmente, a conseqüência de mutações espontâneas. A gravidade da doença depende do tipo de mutação no gene do fator VIII. Os pacientes com 6 a 50% da atividade normal do fator VIII manifestam uma forma leve da doença; os pacientes com 2 a 5% de atividade apresentam doença moderada; e aqueles com menos de 1% de atividade desenvolvem doença grave. Todos os pacientes sintomáticos apresentam equimoses fáceis e podem desenvolver hemorragia maciça após traumatismo ou cirurgia. Pode ocorrer hemorragia espontânea em áreas do corpo normalmente sujeitas a traumatismo mínimo, incluindo espaços articulares, onde a hemorragia espontânea leva à formação de hemartroses. Os pacientes com hemofilia não apresentam petéquias (micro-hemorragias envolvendo capilares e vasos pequenos, particularmente nas áreas mucocutâneas), que habitualmente constituem uma indicação de distúrbio plaquetário.

Na atualidade, os pacientes com hemofilia A são tratados com infusões de fator VIII recombinante ou derivado do plasma humano. A terapia com infusão de fator VIII é algumas vezes complicada em pacientes que desenvolvem anticorpos dirigidos contra o fator VIII. A infecção pelo HIV representou uma grave complicação da terapia de infusão em pacientes que receberam produtos de fator VIII antes da instituição de triagem de rotina do sangue para o HIV (antes de meados da década de 1980). Algumas fontes sugerem que toda a coorte de hemofílicos tratados com concentrados de fator VIII (fator VIII concentrado a partir do sangue de numerosos indivíduos) entre 1981 e 1985 foi infectada pelo HIV. Com as práticas atuais de triagem do sangue e o desenvolvimento do fator VIII recombinante, o risco de contrair o HIV através de infusões de fator VIII é, hoje em dia, praticamente nulo.

reação de liberação dos grânulos das plaquetas (Fig. 22.13A). *Como as plaquetas não contêm DNA nem RNA, essas células são incapazes de regenerar uma nova enzima COX após inativação permanente, pela aspirina, de toda a COX disponível.* Em outras palavras, as plaquetas tornam-se irreversivelmente "envenenadas" em todo o tempo de sobrevida dessas células (7–10 dias). Embora a aspirina também iniba a enzima COX nas células endoteliais, a sua ação não é permanente nessas células, visto que são capazes de sintetizar novas moléculas de COX. Por conseguinte, a produção de prostaciclina pelas células endoteliais é relativamente inalterada pela aspirina em doses farmacologicamente baixas (ver adiante).

Com mais freqüência, a aspirina é utilizada como agente antiplaquetário para evitar a trombose arterial que leva ao acidente vascular cerebral, ataque isquêmico transitório e infarto do miocárdio. Como a ação da aspirina sobre as plaquetas é permanente, o fármaco é mais efetivo como agente antiplaquetário seletivo quando *tomado em baixas doses e/ou a intervalos infreqüentes*. Por exemplo, a aspirina é freqüentemente utilizada como agente antiplaquetário numa dose de 80 mg uma vez ao dia, enquanto a dose antiinflamatória típica desse fármaco pode atingir 650 mg, 3 a 4 vezes ao dia. Quando tomada em altas doses, a aspirina pode inibir a produção de prostaciclina sem aumentar a eficiência do fármaco como agente antiplaquetário. No Cap. 41, encontra-se uma discussão mais extensa dos usos e das toxicidades da aspirina. Quando comparados com a aspirina, outros agentes antiinflamatórios não-esteróides (AINE) não são tão largamente utilizados na prevenção da trombose arterial, visto que a ação inibitória desses fármacos sobre a ciclooxigenase não é permanente.

A COX-1 é a isoforma predominante da COX nas plaquetas, enquanto as células endoteliais parecem expressar tanto a COX-1 quanto a COX-2 em condições fisiológicas. Como a aspirina inibe tanto a COX-1 quanto a COX-2 de modo não-seletivo, esse fármaco atua como agente antiplaquetário efetivo. Em contrapartida, os inibidores seletivos da COX-2 mais recentes não podem ser utilizados como agentes antiplaquetários, uma vez que são inibidores fracos da COX-1. Além disso, o uso dos inibidores seletivos da COX-2 parece estar associado a um risco cardiovascular aumentado, mais provavelmente devido à capacidade desses agentes de inibir a produção endotelial de PGI_2 sem inibir a geração plaquetária de TxA_2. O impacto adverso dos inibidores seletivos da COX-2 sobre o risco cardiovascular determinou a retirada recente da maioria desses fármacos do mercado (ver Cap. 41).

Inibidores da Fosfodiesterase

Nas plaquetas, o *aumento* nas concentrações intracelulares de cAMP determina uma *diminuição* da agregação plaquetária. Os níveis plaquetários de cAMP são regulados fisiologicamente pelo TxA_2 e PGI_2, entre outros mediadores (ver anteriormente). O mecanismo pelo qual a concentração intracelular aumentada de cAMP leva a uma redução da agregabilidade das plaquetas ainda não está bem elucidado. O cAMP ativa a proteinocinase A, que, através de mecanismos que ainda não estão totalmente elucidados, diminui a disponibilidade de Ca^{2+} intracelular necessário para a agregação plaquetária (Fig. 22.13B). Os inibidores da fosfodiesterase plaquetária diminuem a agregabilidade das plaquetas em decorrência da inibição da degradação do cAMP, enquanto os ativadores da adenilciclase plaquetária diminuem a agregabilidade das plaquetas através de um aumento na síntese de cAMP. (Na atualidade, não se dispõe de nenhum ativador direto da adenilciclase para uso clínico.)

O **dipiridamol** é um inibidor da fosfodiesterase plaquetária que diminui a agregabilidade das plaquetas (Fig. 22.13B). O dipiridamol em si possui efeitos antiplaquetários fracos e, por conseguinte, é habitualmente administrado em associação com varfarina ou aspirina. A associação do dipiridamol com a varfarina pode ser usada para inibir a formação de trombos em próteses valvares cardíacas, enquanto a associação do dipiridamol com aspirina pode ser utilizada para reduzir a probabilidade de trombose em pacientes com diátese trombótica. O dipiridamol também possui propriedades vasodilatadoras. Paradoxalmente, pode induzir angina em pacientes com coronariopatia, visto que

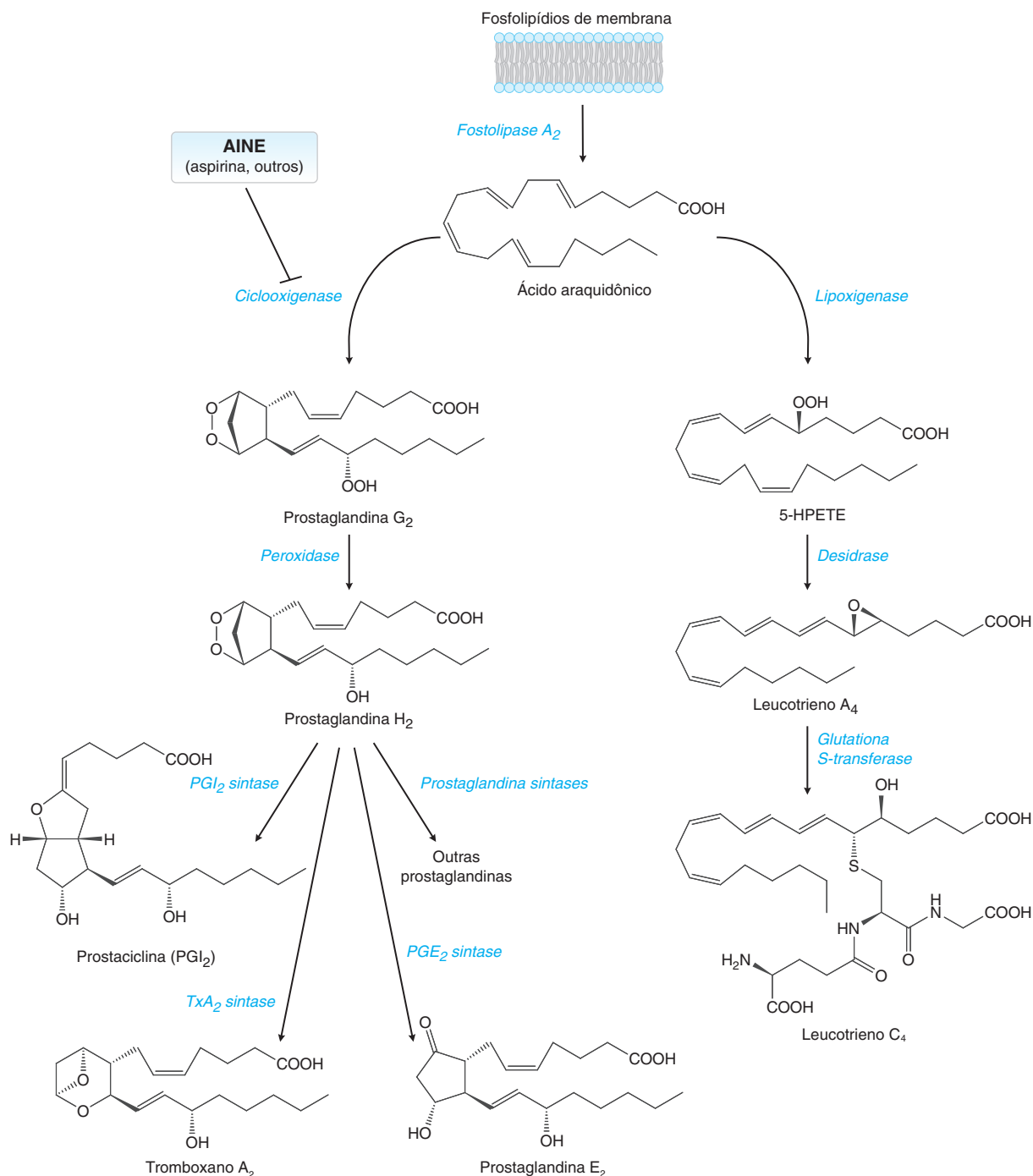



Fig. 22.12 Aspectos gerais da síntese de prostaglandinas. Os fosfolipídios da membrana são clivados pela fosfolipase A_2, com liberação de ácido araquidônico livre. O ácido araquidônico pode ser metabolizado através de duas vias principais: a via da ciclooxigenase e a via da lipoxigenase. A via da ciclooxigenase, que é inibida pela aspirina e por outros agentes antiinflamatórios não-esteróides (AINE), converte o ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanos. As plaquetas expressam a TxA_2 sintase e sintetizam o mediador pró-agregante tromboxano A_2; as células endoteliais expressam a PGI_2 e sintetizam o mediador antiagregante prostaciclina. A via da lipoxigenase converte o ácido araquidônico em leucotrienos, que são mediadores inflamatórios poderosos (ver Cap. 41 para uma discussão detalhada das vias da lipoxigenase e da ciclooxigenase.) A aspirina inibe a ciclooxigenase através da acetilação covalente da enzima próximo a seu sítio ativo. Como as plaquetas carecem da capacidade de sintetizar novas proteínas, a aspirina inibe a síntese de tromboxano durante toda a vida da plaqueta.

provoca o fenômeno do seqüestro coronário, que envolve uma intensa dilatação das arteríolas coronárias (ver Cap. 21).

Inibidores da Via do Receptor de ADP

Tanto a **ticlopidina** quanto o **clopidogrel** são derivados da tienopiridina. Esses agentes, que inibem de modo irreversível a via de ativação das plaquetas que depende de ADP, possuem efeitos antiplaquetários tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Acredita-se que a ticlopidina e o clopidogrel atuam através de modificação covalente e inativação do receptor P2Y(ADP) das plaquetas (também denominado $P2Y_{12}$), que está fisiologicamente acoplado à inibição da adenilciclase (Fig. 22.13B). A ticlopidina é um profarmaco que exige conversão em metabólitos tióis ativos no fígado. A inibição máxima das plaquetas é observada dentro de 8 a 11 dias após o início da terapia com o fármaco. Quando a ticlopidina é utilizada em associação com

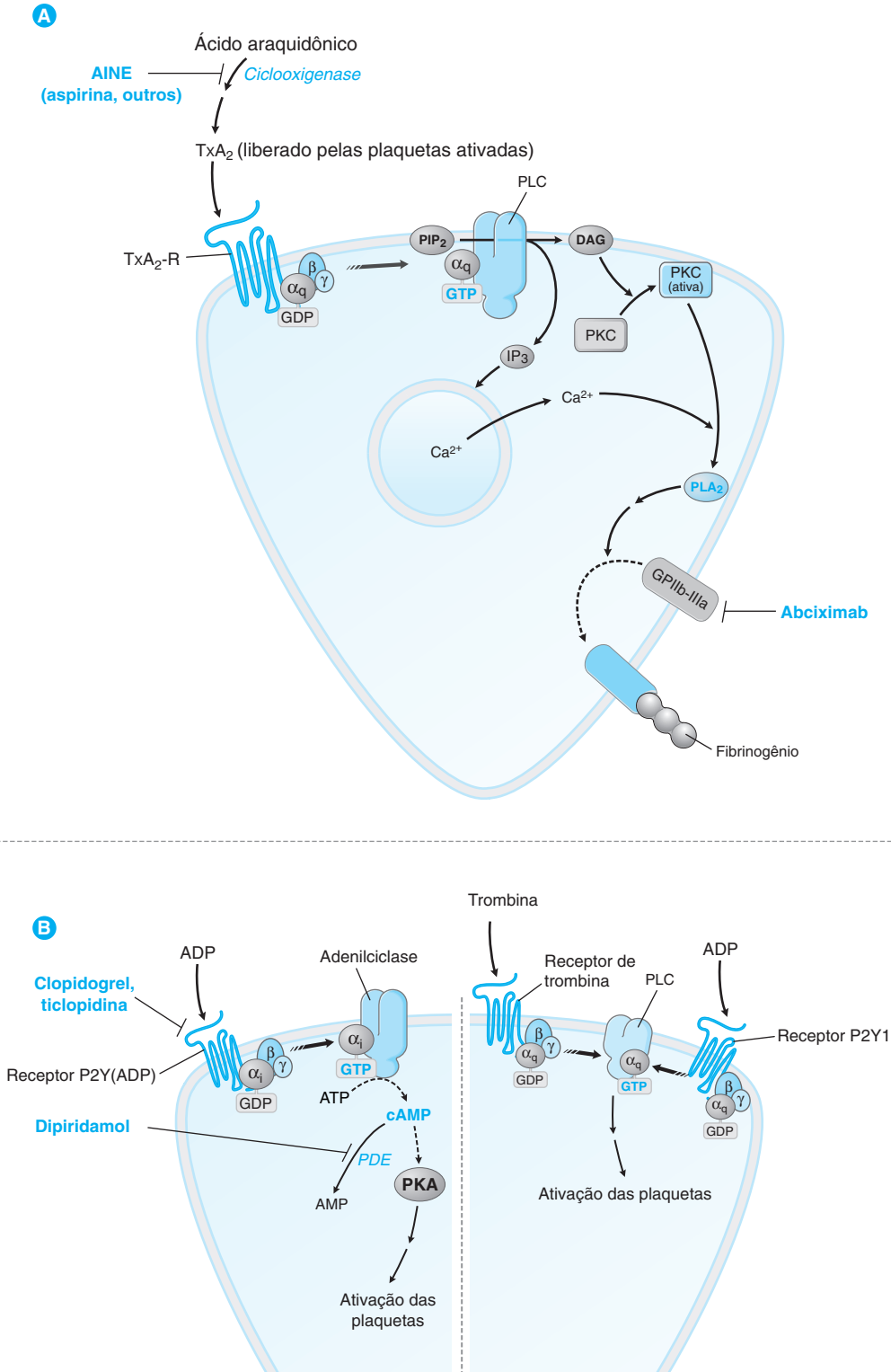



Fig. 22.13 Mecanismo de ação dos agentes antiplaquetários. A. Os AINE e os antagonistas da GPIIb-IIIa inibem etapas na ativação das plaquetas mediada pelo tromboxano A_2 (TxA_2). A aspirina inibe a ciclooxigenase através da acetilação covalente da enzima próximo a seu sítio ativo, resultando em diminuição da produção de TxA_2. O efeito é profundo, visto que as plaquetas carecem da capacidade de sintetizar novas moléculas de enzima. Os antagonistas da GPIIb-IIIa, como o anticorpo monoclonal abciximab e as pequenas moléculas de antagonistas eptifibatide e tirofiban (*não mostradas*), inibem a agregação plaquetária, uma vez que impedem a ativação da GpIIb-IIIa (*linha tracejada*), resultando em diminuição da ligação cruzada das plaquetas pelo fibrinogênio. **B.** O clopidogrel, a ticlopidina e o dipiridamol inibem etapas na ativação das plaquetas mediada pelo ADP. O clopidogrel e a ticlopidina são antagonistas do receptor P2Y(ADP). O dipiridamol inibe a fosfodiesterase (PDE), impedindo assim a degradação do cAMP e aumentando sua concentração citoplasmática.

aspirina, são necessários 4 a 7 dias para obter uma inibição das plaquetas. A administração de uma dose de ataque pode produzir uma resposta antiplaquetária mais rápida. A ticlopidina foi aprovada nos Estados Unidos para duas indicações: (1) prevenção secundária de acidentes vasculares cerebrais trombóticos em pacientes com intolerância à aspirina e (2) em associação com a aspirina, na prevenção da trombose do *stent* durante até 30 dias após a colocação de *stent* nas artérias coronárias.

Em geral, a ticlopidina é considerada menos segura do que o clopidogrel. Em certas ocasiões, o uso da ticlopidina tem sido associado a neutropenia, trombocitopenia e púrpura trombocitopênica trombótica (PTT); por essa razão, é necessário proceder a uma monitoração freqüente das contagens hematológicas em pacientes em uso de ticlopidina.

O clopidogrel, uma tienopiridina estreitamente relacionada com a ticlopidina, tem sido amplamente utilizado em associação com aspirina para intensificar a inibição das plaquetas durante e após intervenção coronariana percutânea eletiva. O clopidogrel é um profarmaco que deve sofrer oxidação pela 3A4 do citocromo P450 hepático à sua forma ativa; por conseguinte, pode interagir com as estatinas e outros fármacos metabolizados por essa enzima do citocromo P450. O clopidogrel foi aprovado para prevenção secundária em pacientes com infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou doença vascular periférica recentes. Foi também aprovado para uso em síndromes coronarianas agudas que são tratadas com intervenção coronariana percutânea ou implante de *bypass* em artéria coronária. À semelhança da ticlopidina, o clopidogrel deve ser administrado numa dose de ataque para obter rapidamente um efeito antiplaquetário máximo. Por esse motivo, foi administrada uma dose de ataque intravenosa de clopidogrel ao Sr. S no contexto de seu infarto do miocárdio. O perfil de efeitos adversos do clopidogrel é mais aceitável que o da ticlopidina: os efeitos gastrintestinais do clopidogrel assemelham-se aos da aspirina, e o fármaco carece da mielotoxicidade significativa associada ao uso da ticlopidina.

Antagonistas da GPIIb-IIIa

Conforme assinalado anteriormente, os receptores de GPIIb-IIIa da membrana plaquetária são importantes, visto que constituem a via comum final da agregação plaquetária, servindo para a ligação de moléculas de fibrinogênio que estabelecem pontes entre as plaquetas. Diversos estímulos (p. ex., TxA_2, ADP, epinefrina, colágeno e trombina), que atuam através de diversas moléculas de sinalização, são capazes de induzir a expressão da GPIIb-IIIa sobre a superfície das plaquetas. Por conseguinte, é possível prever que os antagonistas da GPIIb-IIIa irão impedir a ligação do fibrinogênio ao receptor de GPIIb-IIIa, atuando, dessa maneira, como inibidores poderosos da agregação plaquetária. O **eptifibatide**, o antagonista do receptor de GPIIb-IIIa utilizado no caso apresentado neste capítulo, é um inibidor altamente eficaz da agregação plaquetária. O eptifibatide, um peptídio sintético, antagoniza o receptor de GPIIb-IIIa plaquetário com alta afinidade. Esse fármaco tem sido utilizado para reduzir eventos isquêmicos em pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea, bem como para o tratamento da angina instável e do infarto do miocárdio sem elevação ST.

O **abciximab** é um anticorpo monoclonal murino-humano quimérico dirigido contra o receptor de GPIIb-IIIa humano. Experimentos *in vitro* demonstraram que a ocupação de 50% dos receptores de GPIIb-IIIa plaquetários pelo abciximab diminui significativamente a agregação plaquetária. A ligação do abciximab ao GPIIb-IIIa é essencialmente *irreversível*, com meia-vida de dissociação de 18 a 24 horas. Nos estudos clínicos conduzidos, a adição de abciximab à terapia antitrombótica convencional diminuiu os eventos isquêmicos tanto a curto quanto a longo prazo em pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea de alto risco.

O **tirofiban** é um análogo da tirosina não-peptídico que antagoniza reversivelmente a ligação do fibrinogênio ao receptor de GPIIb-IIIa plaquetário. Estudos tanto *in vitro* quanto *in vivo* demonstraram a capacidade do tirofiban de inibir a agregação plaquetária. O tirofiban foi aprovado para uso em pacientes com síndromes coronarianas agudas.

Em virtude de seu mecanismo de ação como agentes antiplaquetários, todos os antagonistas do receptor de GPIIb-IIIa podem causar sangramento como efeito adverso. No caso descrito neste capítulo, o Sr. S desenvolveu um hematoma na coxa direita, próximo ao local de acesso arterial em que o eptifibatide estava sendo infundido. O hematoma em expansão foi causado pelo efeito antiplaquetário excessivo de uma concentração local muito elevada de eptifibatide no local de infusão. É importante assinalar que a capacidade de reverter o efeito dos antagonistas do receptor de GPIIb-IIIa difere para os diversos agentes. Como o abciximab é um inibidor irreversível da função plaquetária, e todo o abciximab previamente infundido já está ligado às plaquetas, a infusão de plaquetas após a interrupção do fármaco pode reverter o efeito antiplaquetário. Em contrapartida, como os dois antagonistas de pequenas moléculas (o eptifibatide e o tirofiban) ligam-se reversivelmente ao receptor e são infundidos em grande excesso estequiométrico de número de receptores, a infusão de plaquetas simplesmente oferece novos sítios aos quais o fármaco pode ligar-se, e não é prático administrar um número suficiente de plaquetas para superar o enorme excesso do fármaco presente. Por conseguinte, é necessário interromper a infusão e aguardar a normalização da função plaquetária à medida que o fármaco está sendo depurado. No caso do Sr. S, não foi possível tomar nenhuma outra medida para reverter o efeito do eptifibatide no momento em que foi detectado o hematoma.

ANTICOAGULANTES

A exemplo dos agentes antiplaquetários, os anticoagulantes são utilizados tanto para prevenção quanto para tratamento de doenças trombóticas. Existem quatro classes de fármacos anticoagulantes: a varfarina, as heparinas não-fracionadas e de baixo peso molecular, os inibidores seletivos do fator Xa e os inibidores diretos da trombina. Os anticoagulantes são dirigidos para vários fatores na cascata da coagulação, interrompendo, assim, a cascata e impedindo a formação de uma rede de fibrina estável (tampão hemostático secundário). Nesta seção, as quatro classes de anticoagulantes são discutidas por ordem de seletividade, dos agentes menos seletivos (varfarina e heparina não-fracionada) até os agentes mais seletivos (inibidores seletivos do fator Xa e inibidores diretos da trombina). A proteína C ativada recombinante também possui atividade anticoagulante, embora esteja clinicamente indicada para a sepse grave. Devido aos mecanismos de ação desses fármacos, o sangramento constitui um efeito adverso comum a todos os anticoagulantes.

Varfarina

No início da década de 1990, fazendeiros do Canadá e da Dakota do Norte adotaram a prática de plantar trevo-doce em lugar de milho para forragem. Nos meses de inverno de 1921 a 1922, foi relatada a ocorrência de uma doença hemorrágica fatal no gado que havia pastado no trevo-doce. Em quase todos os casos, foi constatado que os animais acometidos tinham sido alimentados com trevo-doce estragado pelo processo de secagem. Após uma pesquisa intensiva, o cientista K. P. Link relatou que o trevo-doce estragado continha o anticoagulante natural 3,3'-metileno-bis-(4-hidroxicumarina), ou "dicumarol". O dicumarol e a **varfarina** (um potente congênere sintético)

foram introduzidos durante a década de 1940 como rodenticidas e como anticoagulantes orais. Como os anticoagulantes orais atuam ao afetar as reações que dependem da vitamina K, é importante entender como funciona essa vitamina.

Mecanismo de Ação da Vitamina K

A vitamina K (K deriva da palavra alemã *Koagulation*) é necessária para a síntese hepática normal de quatro fatores da coagulação (II, VII, IX e X), da proteína C e da proteína S. Os fatores da coagulação, a proteína C e a proteína S são biologicamente inativos na forma de polipeptídios não-modificados após síntese protéica nos ribossomos. Essas proteínas adquirem atividade biológica pela sua carboxilação pós-tradução nos resíduos de ácido glutâmico aminoterminais IX a XII. Os resíduos de glutamato γ-carboxilados (mas não os resíduos de glutamato não-modificados) são capazes de ligar-se a íons Ca^{2+}. A ligação do Ca^{2+} induz uma mudança de conformação nessas proteínas, que é necessária para a sua ligação eficiente a superfícies de fosfolipídios. A capacidade das moléculas γ-carboxiladas de ligar-se ao Ca^{2+} aumenta a atividade enzimática dos fatores da coagulação IIa, VIIa, IXa, Xa e da proteína Ca em aproximadamente 1.000 vezes. Por conseguinte, a carboxilação dependente de vitamina K é crucial para a atividade enzimática dos quatro fatores da coagulação e da proteína C, bem como para a função de cofator da proteína S.

A reação de carboxilação exige (1) uma forma precursora da proteína-alvo com seus resíduos de ácido glutâmico amino-terminais IX a XII, (2) dióxido de carbono, (3) oxigênio molecular e (4) vitamina K *reduzida*. A reação de carboxilação é mostrada de modo esquemático na Fig. 22.14. Durante essa reação, a vitamina K é oxidada ao 2,3-epóxido inativo. A seguir, é necessária uma enzima, a epóxido redutase, para converter o 2,3-epóxido inativo na forma

Resíduo de glutamato no fator de coagulação

Resíduo de γ-carboxiglutamato no fator de coagulação

CO_2

Carboxilase dependente de vitamina K

O_2

Vitamina K reduzida (forma ativa)

Vitamina K 2,3-epóxido (forma inativa)

Epóxido redutase

NAD^+

NADH

Anticoagulantes orais

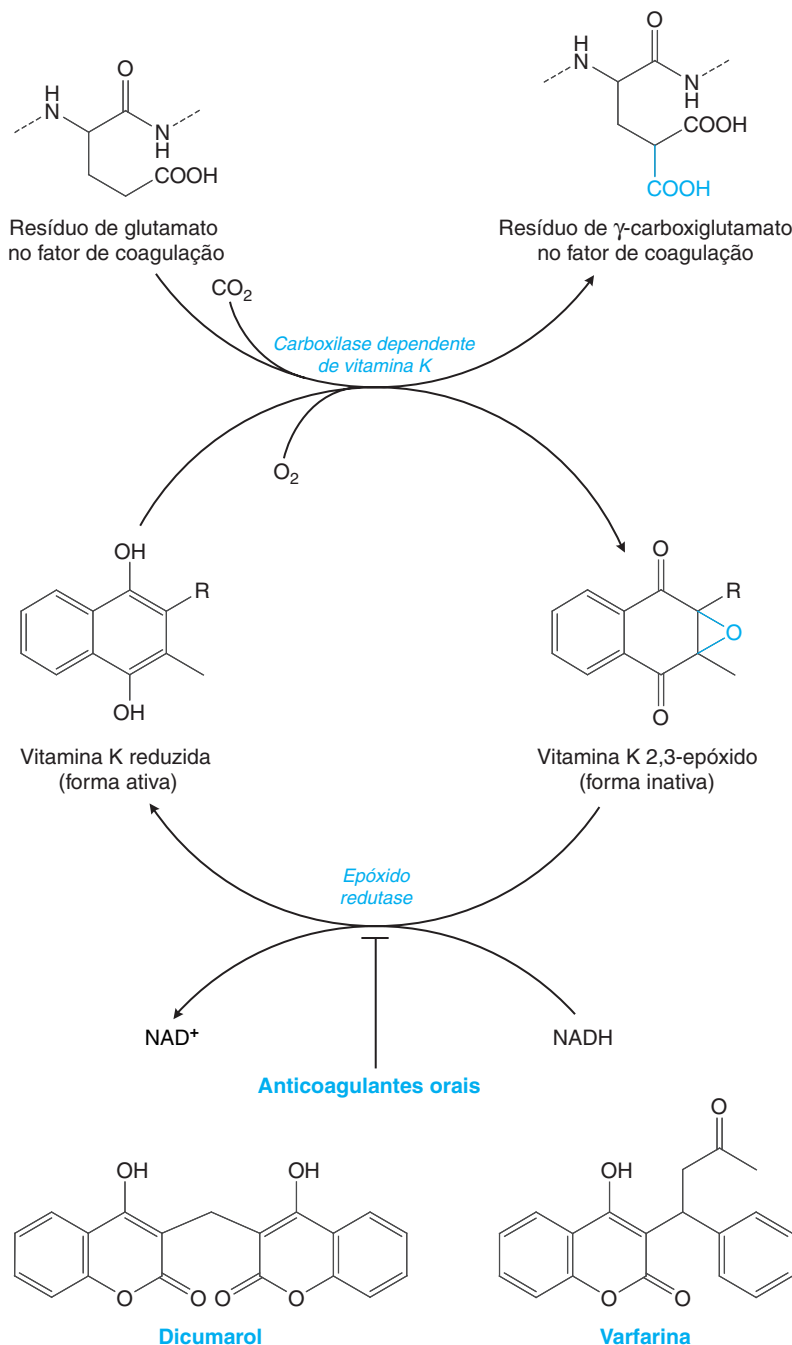
Dicumarol

Varfarina

Fig. 22.14 Mecanismo de ação da varfarina. A vitamina K é um cofator necessário na carboxilação pós-tradução de resíduos de glutamato nos fatores II, VII, IX e X. Durante a reação de carboxilação, a vitamina K é oxidada ao 2,3-epóxido inativo. A enzima epóxido redutase converte a vitamina K inativa 2,3-epóxido na forma reduzida ativa. A regeneração da vitamina K reduzida é essencial para a síntese contínua dos fatores da coagulação II, VII, IX e X funcionais. A varfarina atua sobre a via de carboxilação ao inibir a epóxido redutase necessária para a regeneração da vitamina K reduzida (ativa). O dicumarol é o anticoagulante natural formado no trevo estragado. Tanto a varfarina quanto o dicumarol são biodisponíveis por via oral e freqüentemente designados como "anticoagulantes orais".

reduzida ativa da vitamina K. *Por conseguinte, a regeneração da vitamina K reduzida é essencial para a síntese constante dos fatores da coagulação II, VII, IX e X biologicamente funcionais, que constituem componentes críticos da cascata da coagulação.*

Mecanismo de Ação da Varfarina

A varfarina atua sobre a via da carboxilação não através da inibição direta da carboxilase, porém através do bloqueio da epóxido redutase que medeia a regeneração da vitamina K reduzida (Fig. 22.14). Como a depleção de vitamina K reduzida no fígado impede a reação de γ-carboxilação que é necessária para a síntese de fatores da coagulação biologicamente ativos, o início de ação dos anticoagulantes orais acompanha a meia-vida desses fatores da coagulação na circulação. Dos quatro fatores da coagulação afetados (II, VII, IX e X), o fator VII é o que possui meia-vida mais curta (6 horas). Por conseguinte, o efeito farmacológico de uma dose única de varfarina não se manifesta durante um período de aproximadamente 18 a 24 horas (i. é, três a quatro meias-vidas do fator VII). Essa *ação tardia* é uma propriedade farmacológica que diferencia a classe de anticoagulantes da varfarina de todas as outras classes de anticoagulantes.

Evidências de estudos do uso de rodenticidas a longo prazo sustentam a hipótese de que a epóxido redutase constitui o alvo molecular da ação dos anticoagulantes orais. O uso de anticoagulantes orais como rodenticidas tem sido uma prática disseminada em comunidades rurais. Em algumas áreas dos Estados Unidos, o uso maciço de rodenticidas selecionou uma população de roedores silvestres que são resistentes às 4-hidroxicumarinas. Estudos *in vitro* de tecidos desses roedores demonstraram uma mutação na epóxido redutase de roedores que torna a enzima resistente à inibição pelo anticoagulante. De forma semelhante, uma pequena população de pacientes mostra-se geneticamente resistente à varfarina, devido a mutações no gene da epóxido redutase. Esses pacientes necessitam de 10 a 20 vezes a dose habitual de varfarina para obter o efeito anticoagulante desejado.

Usos Clínicos da Varfarina

Com freqüência, a varfarina é administrada para completar um ciclo de anticoagulação iniciado com heparina (ver adiante), bem como para evitar a ocorrência de trombose em pacientes predispostos. A biodisponibilidade da varfarina administrada por via oral é de quase 100% e os níveis sangüíneos atingem o seu valor máximo dentro de 0,5 a 4 horas após a administração do fármaco. *No plasma, 99% da varfarina racêmica estão ligados à proteína plasmática (albumina)*. A varfarina possui uma meia-vida de eliminação relativamente longa (cerca de 36 horas). O fármaco é hidroxilado pelo sistema do citocromo P450 do fígado a metabólitos inativos, que são eliminados subseqüentemente na urina.

É necessário considerar cuidadosamente as interações medicamentosas em pacientes em uso de varfarina. Como a varfarina liga-se altamente à albumina no plasma, a sua co-administração com outros fármacos que se ligam à albumina pode aumentar as concentrações plasmáticas livres (formas não-ligadas) de ambos os fármacos. Além disso, como a varfarina é metabolizada por enzimas do citocromo P450 no fígado, a sua co-administração com fármacos que induzem o metabolismo do citocromo P450 e/ou que competem por ele pode afetar as concentrações plasmáticas de ambos os fármacos. Os Quadros 22.2A e 22.2B fornecem algumas das principais interações observadas entre a varfarina e outros fármacos.

Entre os efeitos adversos da varfarina, o sangramento constitui o efeito tóxico mais grave e previsível. Pode-se recomendar a interrupção do fármaco em pacientes que sofrem de repetidos episódios de sangramento com concentrações terapêuticas do fármaco. No caso de hemorragia grave, os pacientes devem receber imediatamente plasma fresco congelado, que contém os fatores da coagulação II, VII, IX e X biologicamente funcionais. *A varfarina nunca deve ser administrada a mulheres grávidas*, visto que o fármaco pode atravessar a placenta e causar distúrbio hemorrágico no feto. Os recém-nascidos expostos à varfarina *in utero* podem apresentar graves defeitos congênitos, caracterizados por formação óssea anormal (certas proteínas da matriz óssea são γ-carboxiladas). Raramente, a

QUADRO 22.2A Exemplos de Fármacos que Diminuem o Efeito Anticoagulante da Varfarina

FÁRMACO OU CLASSE DE FÁRMACOS	MECANISMO
Colestiramina	Inibe a absorção da varfarina no trato GI
Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, rifampicina	Aceleram o metabolismo da varfarina ao induzir as etapas do citocromo P450 (especialmente a 2C9 do citocromo P450)
Vitamina K (reduzida)	Transpõe a inibição da epóxido redutase pela varfarina

GI, gastrintestinal.

QUADRO 22.2B Exemplos de Fármacos que Aumentam o Efeito Anticoagulante da Varfarina

FÁRMACO OU CLASSE DE FÁRMACOS	MECANISMO
Hidrato de cloral	Desloca a varfarina da albumina plasmática
Amiodarona, clopidogrel, etanol (dose intoxicante), fluconazol, fluoxetina, metronidazol, sulfametoxazol	Diminuem o metabolismo da varfarina ao inibir as enzimas hepáticas do citocromo P450 (especialmente a 2C9 do citocromo P450)
Antibióticos de amplo espectro	Eliminam as bactérias intestinais e, portanto, reduzem a disponibilidade de vitamina K no trato GI
Esteróides anabólicos (testosterona)	Inibem a síntese e aumentam a degradação dos fatores da coagulação

GI, gastrintestinal.

varfarina provoca necrose da pele em conseqüência de trombose disseminada na microvasculatura. O fato de a varfarina ter a capacidade de causar trombose pode parecer paradoxal. Convém lembrar que, além de inibir a síntese dos fatores da coagulação II, VII, IX e X biologicamente ativos, a varfarina também impede a síntese das proteínas C e S biologicamente ativas, que são anticoagulantes naturais. Em pacientes com deficiência genética de proteína C ou de proteína S (mais comumente, pacientes heterozigotos para deficiência de proteína C), a ocorrência de um desequilíbrio entre os efeitos da varfarina sobre os fatores da coagulação e seus efeitos sobre as proteínas C e S pode levar à trombose microvascular e ocorrência de necrose cutânea.

Como a varfarina possui um índice terapêutico estreito e participa em numerosas interações medicamentosas, é preciso monitorar regularmente (a cada 2 a 4 semanas) o efeito farmacodinâmico (funcional) da terapia crônica com varfarina. A monitoração é efetuada com mais facilidade com o **tempo de protrombina (TP)**, que consiste em um teste simples das vias extrínseca e comum da coagulação. Nesse teste, adiciona-se o plasma do paciente a uma preparação não-purificada de fator tecidual (denominada tromboplastina) e determina-se o tempo levado para a formação de um coágulo de fibrina. A varfarina prolonga o TP principalmente porque ela diminui a quantidade de fator VII biologicamente funcional no plasma. (Convém lembrar que o fator VII é o fator da coagulação dependente de vitamina K que possui meia-vida mais curta.) A determinação do TP foi padronizada no mundo inteiro e é expressa como **Relação Normalizada Internacional** (**INR**, *International Normalized Ratio*) do tempo de protrombina na amostra do paciente com uma amostra de controle, normalizada para o índice de sensibilidade internacional (ISI) da preparação de tromboplastina do laboratório comparada com a preparação de tromboplastina de referência da Organização Mundial de Saúde. A fórmula empregada para calcular a INR é a seguinte: $INR = [TP_{paciente} / TP_{controle}]^{ISI}$.

Heparinas Não-Fracionadas e de Baixo Peso Molecular

Estrutura da Heparina

A **heparina** é um mucopolissacarídio sulfatado armazenado nos grânulos secretores dos mastócitos. Trata-se de um polímero altamente sulfatado de ácido urônico e D-glicosamina que se alternam. As moléculas de heparina têm uma elevada carga negativa; com efeito, a heparina endógena é o ácido orgânico mais forte do corpo humano. As preparações comerciais de heparina são muito heterogêneas, com pesos moleculares que variam de 1 a 30 kDa. Convencionalmente, as heparinas comerciais foram divididas em heparina não-fracionada (padrão) e heparina de baixo peso molecular (LMW). A **heparina não-fracionada**, que é freqüentemente preparada a partir do pulmão bovino e da mucosa intestinal suína, apresenta um peso molecular que varia de 5 a 30 kDa. As **heparinas LMW** são preparadas a partir da heparina-padrão por cromatografia por filtração em gel, e seus pesos moleculares variam de 1 a 5 kDa.

Mecanismo de Ação da Heparina

O mecanismo de ação da heparina depende de um inibidor específico da protease plasmática, a antitrombina III. Na verdade, a antitrombina III é uma designação incorreta, visto que, além de inativar a trombina, a antitrombina III inativa outras serina proteases, incluindo os fatores IXa, Xa XIa e XIIa. A antitrombina III pode ser considerada como uma "armadilha suicida" estequiométrica para essas serina proteases. Quando uma das proteases entra em contato com uma molécula de antitrombina III, o resíduo de serina no sítio ativo da protease ataca uma ligação peptídica Arg-Ser específica no sítio reativo da antitrombina. O resultado desse ataque nucleofílico consiste na formação de uma ligação éster covalente entre o resíduo de serina na protease e o resíduo de arginina na antitrombina III. Isso resulta em um complexo 1:1 estável entre as moléculas de protease e de antitrombina, que impede qualquer participação subseqüente da protease na cascata da coagulação.

Na ausência de heparina, a reação de ligação entre as proteases e a antitrombina III prossegue lentamente. A heparina, que atua como cofator, acelera a reação em 1.000 vezes. A heparina desempenha duas funções fisiológicas importantes: (1) atua como superfície catalítica à qual se ligam tanto a antitrombina III quanto as serina proteases e (2) induz uma mudança de conformação na antitrombina III, que torna o sítio reativo dessa molécula mais acessível ao ataque da protease. A primeira etapa da reação envolve a ligação da heparina de carga negativa a uma região rica em lisina (uma região de carga positiva) na antitrombina III. Por conseguinte, a interação entre a heparina e a antitrombina III é, em parte, eletrostática. Durante a reação de conjugação entre a protease e a antitrombina, a heparina pode ser liberada da antitrombina III, tornando-se, assim, disponível para catalisar outras interações de protease-antitrombina III (i. é, a heparina não é consumida pela reação de conjugação [Fig. 22.9]). Entretanto, na prática, a elevada carga negativa da heparina freqüentemente faz com que essa molécula "viscosa" permaneça ligada eletrostaticamente à protease, à antitrombina ou a outra molécula adjacente na proximidade de um trombo.

É interessante ressaltar que as heparinas com diferentes pesos moleculares exibem atividades anticoagulantes divergentes. Essas atividades divergentes provêm das exigências diferenciais de ligação da heparina exibidas pela inativação da trombina e do fator Xa pela antitrombina III (Fig. 22.15). Para catalisar de modo mais eficiente a inativação da trombina pela antitrombina III, uma única molécula de heparina deve ligar-se simultaneamente à trombina e à antitrombina. Essa função de "suporte" é necessária além da mudança de conformação induzida pela heparina na antitrombina III, que a torna suscetível à conjugação com a trombina. Por outro lado, para catalisar a inativação do fator Xa pela antitrombina III, a molécula de heparina precisa ligar-se apenas à antitrombina, visto que a mudança de conformação da antitrombina III induzida pela ligação da heparina é por si só suficiente para tornar a antitrombina suscetível à conjugação com o fator Xa. Por conseguinte, as *heparinas LMW*, cujo peso molecular médio é de 3 a 4 kDa e contêm menos de 18 unidades de monossacarídios, *catalisam de modo eficiente a inativação do fator Xa pela antitrombina III, porém catalisam menos eficientemente a inativação da trombina pela antitrombina III*. Em contrapartida, a *heparina não-fracionada*, cujo peso molecular médio é de 20 kDa e contém mais de 18 unidades de monossacarídios, possui um comprimento suficiente para ligar-se simultaneamente à trombina e à antitrombina III e, assim, *catalisar de modo eficiente a inativação tanto da trombina quanto do fator Xa pela antitrombina III*. Em termos quantitativos, a heparina LMW apresenta uma relação de atividade entre anti-Xa e antitrombina (anti-IIa) três vezes maior do que a heparina. Por conseguinte, a heparina LMW é um agente terapêutico mais seletivo do que a heparina não-fracionada. Tanto a heparina LMW quanto a heparina não-fracionada utilizam uma estrutura de pentassacarídio de alta carga negativa para a ligação da antitrombina III e para induzir a mudança de conformação da antitrombina III necessária para as reações de conjugação. Recentemente, esse pentassacarídio foi aprovado para uso como inibidor altamente seletivo do fator Xa (**fondaparinux**; ver adiante).

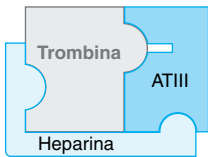
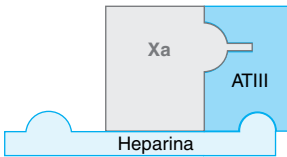
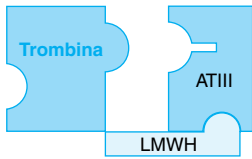
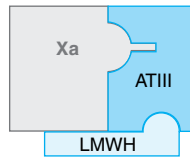
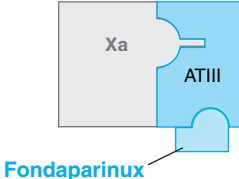
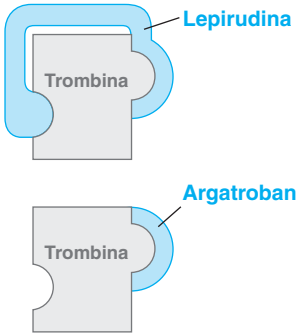



Fig. 22.15 Efeitos diferenciais da heparina não-fracionada e da heparina de baixo peso molecular sobre a inativação dos fatores da coagulação. *Efeito sobre a trombina*: Para catalisar a inativação da trombina, a heparina deve ligar-se tanto à antitrombina III, através de uma unidade de pentassacarídio de alta afinidade, quanto à trombina, através de uma unidade adicional de 13 sacarídios. A heparina de baixo peso molecular (LMWH) não contém um número suficiente de unidades de sacarídios para ligar-se à trombina e, por conseguinte, é um catalisador precário para a inativação da trombina. Os inibidores seletivos do fator Xa não inativam a trombina, enquanto os inibidores diretos da trombina a inativam seletivamente. *Efeito sobre o fator Xa:* A inativação do fator Xa exige apenas a ligação da antitrombina III à unidade de pentassacarídio de alta afinidade. Visto que a heparina não-fracionada, a heparina de baixo peso molecular e o fondaparinux contêm esse pentassacarídio, todos esses agentes são capazes de catalisar a inativação do fator Xa. Os inibidores diretos da trombina não exercem nenhum efeito sobre o fator Xa.

Usos Clínicos das Heparinas

As heparinas são utilizadas tanto para profilaxia quanto para tratamento das doenças tromboembólicas. Tanto a heparina não-fracionada quanto a heparina LMW são utilizadas para impedir a propagação da doença tromboembólica estabelecida, como trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Para profilaxia contra trombose, as heparinas são administradas em doses muito mais baixas do que aquelas indicadas para tratamento da doença tromboembólica estabelecida. Como a cascata da coagulação enzimática funciona como um sistema de amplificação (p. ex., uma unidade de fator Xa gera 40 unidades de trombina), a

administração de quantidades relativamente pequenas de heparina circulante na primeira geração do fator Xa é altamente efetiva. As heparinas possuem altas cargas negativas, e nem a heparina não-fracionada nem a heparina LMW são capazes de atravessar a camada de células epiteliais do trato gastrintestinal. Por conseguinte, a heparina deve ser administrada por via parenteral, habitualmente por via intravenosa ou subcutânea.

A **heparina não-fracionada** é freqüentemente utilizada em associação com agentes antiplaquetários no tratamento das síndromes coronarianas agudas. Por exemplo, o Sr. S foi tratado com os agentes antiplaquetários aspirina e eptifibatide e com heparina não-fracionada, na tentativa de limitar a extensão de seu infarto do miocárdio. É importante efetuar uma monitoração do tratamento com heparina não-fracionada para manter o efeito anticoagulante dentro da faixa terapêutica, visto que a administração excessiva de heparina aumenta significativamente o risco de sangramento. Em geral, a monitoração é efetuada com o ensaio do **tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa)**. O TTPa é um teste simples que avalia as vias intrínseca e comum da coagulação. Adiciona-se uma amostra de plasma do paciente a um excesso de fosfolipídio, e ocorre formação de fibrina numa taxa normal somente se os fatores das vias intrínseca e comum estiverem presentes em níveis normais. Quantidades crescentes de heparina não-fracionada no plasma prolongam o tempo necessário para formação de um coágulo de fibrina.

A exemplo dos outros anticoagulantes, o principal efeito adverso da heparina é o sangramento. Por conseguinte, é essencial manter o efeito anticoagulante da heparina não-fracionada dentro da faixa terapêutica para evitar o efeito adverso raro, porém devastador, de hemorragia intracraniana. Além disso, uma pequena fração dos pacientes tratados com heparina desenvolve **trombocitopenia induzida por heparina (TIP)**. Nessa síndrome, os pacientes produzem anticorpos dirigidos contra um hapteno criado quando as moléculas de heparina ligam-se à superfície das plaquetas. Na TIP do tipo 1, as plaquetas recobertas por anticorpos são removidas da circulação, e a contagem plaquetária diminui em 50 a 75% dentro de aproximadamente 5 dias durante o ciclo de tratamento com heparina. A trombocitopenia na TIP de tipo 1 é transitória e rapidamente reversível com a interrupção da heparina. Entretanto, na TIP do tipo 2 os anticorpos induzidos pela heparina não apenas são dirigidos contra as plaquetas para a sua destruição, como também atuam como agonistas para *ativar* as plaquetas, resultando em agregação plaquetária, lesão endotelial e trombose potencialmente fatal. Observa-se uma incidência mais alta de TIP em pacientes tratados com heparina não-fracionada do que naqueles que recebem heparina LMW.

As heparinas LMW **enoxaparina**, **dalteparina** e **tinzaparina** são heparinas fracionadas de baixo peso molecular. Conforme discutido anteriormente, esses agentes são relativamente seletivos para a atividade anti-Xa, em comparação com anti-IIa (antitrombina). Todas as heparinas LMW são aprovadas para uso na prevenção e no tratamento da trombose venosa profunda. Além disso, a enoxaparina e a dalteparina foram estudadas no tratamento do infarto agudo do miocárdio e como adjuvantes na intervenção coronariana percutânea. As heparinas LMW possuem um índice terapêutico mais alto do que a heparina não-fracionada, particularmente quando utilizadas para profilaxia. Por esse motivo, não é geralmente necessário monitorar os níveis sanguíneos de atividades das heparinas LMW. A medida acurada do efeito anticoagulante das heparinas LMW exige um ensaio especializado para a atividade de antifator Xa. Como as heparinas LMW são excretadas pelos rins, é preciso ter cuidado para evitar uma anticoagulação excessiva em pacientes que apresentam insuficiência renal.

Inibidores Seletivos do Fator Xa

O **fondaparinux** é uma molécula sintética de pentassacarídio que contém a seqüência de 5 carboidratos essenciais, necessários para a ligação à antitrombina III e para induzir a mudança de conformação da antitrombina necessária para sua conjugação com o fator Xa (Fig. 22.15; ver anteriormente). Por conseguinte, trata-se de um inibidor específico do fator Xa com atividade anti-IIa (antitrombina) insignificante. O fondaparinux foi aprovado para prevenção e tratamento da trombose venosa profunda e está disponível como injeção subcutânea para administração uma vez ao dia. É excretado pelos rins e não deve ser administrado a pacientes com insuficiência renal.

Inibidores Diretos da Trombina

Conforme discutido anteriormente, a trombina desempenha diversas funções críticas no processo hemostático (Fig. 22.8). Entre outros efeitos, esse fator da coagulação (1) converte proteoliticamente o fibrinogênio em fibrina, (2) ativa o fator XIII, que se liga a polímeros de fibrina através de ligações cruzadas, formando um coágulo estável, (3) ativa as plaquetas e (4) induz a liberação de PGI_2, t-PA e PAI-1 pelo endotélio. Por conseguinte, deve-se esperar que os inibidores diretos da trombina tenham efeitos profundos sobre a coagulação. Os inibidores diretos da trombina atualmente aprovados incluem a lepirudina, a desirudina, a bivalirudina e o argatroban. Esses agentes são inibidores específicos da trombina, com atividade de antifator Xa insignificante (Fig. 22.15).

A **lepirudina**, um polipeptídio de 65 aminoácidos recombinante derivado da proteína da sanguessuga medicinal, a **hirudina**, é o protótipo dos inibidores diretos da trombina. Durante muitos anos, os cirurgiões empregaram sanguessugas medicinais para evitar a trombose nos vasos finos de dedos reimplantados. A lepirudina liga-se com alta afinidade a dois sítios na molécula de trombina — o sítio ativo enzimático e o "exossítio", uma região da proteína trombina que orienta substratos protéicos. A ligação da lepirudina à trombina impede a ativação do fibrinogênio e do fator XIII mediada pela trombina. A lepirudina é um anticoagulante altamente efetivo, visto que tem a capacidade de inibir a trombina tanto livre quanto *ligada à fibrina* nos coágulos em formação, e visto que a sua ligação à trombina é essencialmente irreversível. A lepirudina foi aprovada para uso no tratamento da trombocitopenia induzida por heparina. A lepirudina, que possui meia-vida curta, é disponível por via parenteral e excretada pelos rins. Pode ser administrada com relativa segurança a pacientes com insuficiência hepática. À semelhança de todos os inibidores diretos da trombina, o sangramento constitui o principal efeito adverso da lepirudina, e deve-se proceder a uma monitoração rigorosa do tempo de coagulação. Uma pequena porcentagem de pacientes pode desenvolver anticorpos anti-hirudina, limitando a eficiência desse agente a longo prazo como anticoagulante. Outra formulação recombinante da hirudina, a **desirudina**, foi aprovada para a profilaxia contra a trombose venosa profunda em pacientes submetidos à substituição da articulação coxofemoral.

A **bivalirudina** é um peptídio de 20 aminoácidos sintético que, à semelhança da lepirudina e da desirudina, liga-se tanto ao sítio ativo quanto ao exossítio da trombina, limitando, assim, a sua atividade. A trombina cliva lentamente a ligação arginina-prolina na bivalirudina, resultando em sua reativação. A bivalirudina foi aprovada para anticoagulação em pacientes submetidos a angiografia e angioplastia coronarianas e pode reduzir as taxas de sangramento em relação à heparina para

essa indicação. O fármaco é excretado pelos rins e apresenta meia-vida curta (25 minutos).

O **argatroban** é uma pequena molécula de inibidor da trombina aprovada para o tratamento de pacientes com trombocitopenia induzida por heparina. Ao contrário dos outros inibidores diretos da trombina, o argatroban liga-se apenas ao sítio ativo da trombina (i. é, não interage com o exossítio). Além disso, também diferentemente dos outros inibidores diretos da trombina, o argatroban é secretado pela vesícula biliar e, por conseguinte, pode ser administrado com relativa segurança a pacientes com insuficiência renal.

Proteína C Ativada Recombinante (r-APC)

Como já foi descrito, a proteína C ativada (APC) endógena exerce um efeito anticoagulante através da clivagem proteolítica dos fatores Va e VIIIa. A APC também diminui a quantidade do inibidor do ativador do plasminogênio 1 circulante, aumentando, assim, a fibrinólise. Por fim, a APC reduz a inflamação, visto que inibe a liberação do fator de necrose tumoral α (TNF-α) pelos monócitos. Como a coagulabilidade e a inflamação aumentadas constituem características essenciais do choque séptico, a APC foi testada tanto em modelos animais desse distúrbio quanto em seres humanos. Foi constatado que a **proteína C ativada recombinante (r-APC)** reduz significativamente a taxa de mortalidade em pacientes com alto risco de morte por choque séptico, e a U. S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou a r-APC para o tratamento de pacientes com sepse grave que apresentam sinais de disfunção orgânica aguda, choque, oligúria, acidose e hipoxemia. Entretanto, a r-APC não está indicada para o tratamento de pacientes com sepse grave e menor risco de morte. Como no caso de outros anticoagulantes, a r-APC aumenta o risco de sangramento. Por conseguinte, esse agente está contra-indicado para pacientes que recentemente foram submetidos a procedimento cirúrgico, bem como para aqueles com insuficiência hepática crônica, insuficiência renal ou trombocitopenia.

AGENTES TROMBOLÍTICOS

Embora a varfarina, a heparina não-fracionada, as heparinas de baixo peso molecular, os inibidores seletivos do fator Xa e os inibidores diretos da trombina sejam efetivos na prevenção da formação e propagação de trombos, esses fármacos são, em geral, ineficazes contra coágulos preexistentes. Agentes trombolíticos são utilizados para a lise de coágulos já formados, restaurando, assim, a perviedade de um vaso obstruído antes que ocorra necrose tecidual distal. Os agentes trombolíticos atuam através da conversão do zimogênio inativo, o plasminogênio, na protease ativa, a plasmina (Fig. 22.10). Conforme já assinalado, a plasmina é uma protease relativamente inespecífica que digere a fibrina, formando produtos de degradação da fibrina. Infelizmente, a terapia trombolítica tem o potencial de dissolver não apenas os trombos patológicos, como também os coágulos de fibrina fisiologicamente apropriados que se formaram em resposta à lesão vascular. Por conseguinte, o uso de agentes trombolíticos pode resultar em hemorragia de gravidade variável.

Estreptoquinase

A **estreptoquinase** é uma proteína produzida por estreptococos beta-hemolíticos, como componente do mecanismo de destruição tecidual desses microrganismos. A ação farmacológica da estreptoquinase envolve duas etapas — formação de complexo e clivagem. Na reação de formação de complexo, a estreptoquinase forma um complexo 1:1 não-covalente e estável com o plasminogênio. A reação de formação de complexo produz uma modificação na conformação do plasminogênio, expondo o sítio proteoliticamente ativo dessa proteína. O plasminogênio complexado com a estreptoquinase, com seu sítio ativo exposto e disponível, pode então efetuar a clivagem proteolítica de *outras* moléculas de plasminogênio em plasmina. Com efeito, o complexo estreptoquinase:plasminogênio termodinamicamente estável constitui o ativador do plasminogênio de maior eficiência catalítica *in vitro*.

Embora a estreptoquinase exerça seus efeitos mais notáveis e potencialmente benéficos nos trombos frescos, seu uso tem sido limitado por dois fatores. Em primeiro lugar, a estreptoquinase é uma proteína estranha, que tem a capacidade de desencadear respostas antigênicas nos seres humanos em decorrência de sua administração repetida. A administração prévia de estreptoquinase constitui uma contra-indicação para o seu uso, devido ao risco de anafilaxia. Em segundo lugar, as ações trombolíticas da estreptoquinase são relativamente inespecíficas e podem resultar em fibrinólise sistêmica. Na atualidade, a estreptoquinase está aprovada para o tratamento do infarto do miocárdio com elevação ST, bem como para o tratamento da embolia pulmonar potencialmente fatal.

Ativador do Plasminogênio Tecidual (t-PA) Recombinante

Um agente trombolítico ideal deve ser não-antigênico e só produzir fibrinólise no local de um trombo patológico. O ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) preenche aproximadamente esses critérios. O t-PA é uma serina protease produzida pelas células endoteliais humanas. Por conseguinte, o t-PA não é antigênico. O t-PA liga-se a trombos recém-formados (frescos) com alta afinidade, produzindo fibrinólise no local do trombo. Uma vez ligado ao trombo fresco, o t-PA sofre uma alteração na sua conformação, transformando-se em potente ativador do plasminogênio. Por outro lado, o t-PA é um ativador precário do plasminogênio na ausência de ligação da fibrina.

A tecnologia do DNA recombinante permitiu a produção de **t-PA recombinante**, genericamente designado como **alteplase**. O t-PA recombinante mostra-se efetivo na recanalização de artérias coronárias ocluídas, na limitação da disfunção cardíaca e na redução da taxa de mortalidade após infarto do miocárdio com elevação ST. Entretanto, quando administrado em doses farmacológicas, o t-PA recombinante pode gerar um estado lítico sistêmico e (a exemplo de outros agentes trombolíticos) provocar sangramento, incluindo hemorragia cerebral. Por conseguinte, seu uso está contra-indicado para pacientes que recentemente sofreram acidente vascular cerebral hemorrágico. A exemplo da estreptoquinase, o t-PA foi aprovado para uso no tratamento de pacientes com infarto do miocárdio com elevação ST ou com embolia pulmonar potencialmente fatal. O fármaco também está aprovado para o tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico agudo.

Tenecteplase

A **tenecteplase** é uma variante do t-PA obtida por engenharia genética. As modificações moleculares na tenecteplase aumentaram a sua especificidade pela fibrina em relação ao t-PA e a tornaram mais resistente ao inibidor do ativador do plasminogênio 1. Estudos clínicos de grande porte demonstraram

que a eficácia da tenecteplase é idêntica à do t-PA, com risco semelhante (e, possivelmente, diminuído) de sangramento. Além disso, a tenecteplase apresenta meia-vida mais longa do que o t-PA. Em virtude dessa propriedade farmacocinética, a tenecteplase pode ser administrada em injeção intravenosa direta única com base no peso, simplificando, assim, a sua administração.

Reteplase

À semelhança da tenecteplase, a **reteplase** é uma variante do t-PA obtida por engenharia genética, com meia-vida mais longa e especificidade aumentada para a fibrina. Tanto a sua eficácia quanto o seu perfil de efeitos adversos assemelham-se aos da estreptoquinase e do t-PA. Em virtude de sua meia-vida mais longa, a reteplase pode ser administrada em "injeção intravenosa direta dupla" (duas injeções IV diretas, com intervalo de 30 minutos).

INIBIDORES DA ANTICOAGULAÇÃO E DA FIBRINÓLISE

Protamina

A **protamina**, uma proteína policatiônica de baixo peso molecular, é um antagonista químico da heparina. Esse agente forma rapidamente um complexo estável com a molécula de heparina de carga negativa através de múltiplas interações eletrostáticas. A protamina é administrada por via intravenosa para reverter os efeitos da heparina em situações de hemorragia potencialmente fatal ou de grande excesso de heparina (p. ex., no término da cirurgia para implante de *bypass* em artéria coronária). A protamina é mais ativa contra as grandes moléculas de heparina na heparina não-fracionada e pode reverter parcialmente os efeitos anticoagulantes das heparinas de baixo peso molecular, porém é inativa contra *fondaparinux*.

Inibidores da Serina Protease

A **aprotinina**, um polipeptídio de ocorrência natural, é um inibidor das serina proteases, plasmina, t-PA e trombina. Ao inibir a fibrinólise, a aprotinina promove a estabilização do coágulo. A inibição da trombina também pode promover a atividade das plaquetas ao impedir a hiperestimulação plaquetária. Quando administrada em doses mais altas, a aprotinina também pode inibir a calicreína e, portanto, inibir (paradoxalmente) a cascata da coagulação. Os estudos clínicos realizados demonstraram uma redução do sangramento perioperatório e da necessidade de transfusão de eritrócitos em pacientes tratados com aprotinina durante a cirurgia cardíaca. Entretanto, esses achados positivos foram atenuados por evidências recentes sugerindo que, quando comparada com outros agentes antifibrinolíticos, a aprotinina pode aumentar o risco de insuficiência renal aguda pós-operatória.

Análogos da Lisina

O **ácido aminocapróico** e o **ácido tranexâmico** são análogos da lisina que se ligam ao plasminogênio e à plasmina, inibindo-os. À semelhança da aprotinina, esses agentes são utilizados para reduzir o sangramento perioperatório durante o implante de *bypass* na artéria coronária. Ao contrário da aprotinina, esses fármacos podem não aumentar o risco de insuficiência renal aguda pós-operatória.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

A hemostasia é um processo altamente regulado que mantém a fluidez do sangue nos vasos normais e que desencadeia a rápida formação de um coágulo de fibrina estável em resposta à lesão vascular. Ocorre trombose patológica em conseqüência de lesão endotelial, fluxo sangüíneo anormal e hipercoagulabilidade. Os diferentes estágios da trombose e da trombólise constituem alvos para os agentes antiplaquetários, anticoagulantes e agentes trombolíticos. Os agentes antiplaquetários interferem na aderência plaquetária, na reação de liberação das plaquetas e na agregação plaquetária; esses fármacos podem proporcionar uma poderosa profilaxia contra a trombose em indivíduos suscetíveis. Os anticoagulantes estão primariamente dirigidos contra fatores da coagulação plasmáticos e interrompem a cascata da coagulação através da inibição de intermediários essenciais. Após o estabelecimento de um coágulo de fibrina, os agentes trombolíticos medeiam a dissolução do coágulo ao promover a conversão do plasminogênio em plasmina. Essas classes de agentes farmacológicos podem ser administradas de modo individual ou em associação para impedir ou interromper a trombose e para restaurar a perviedade de vasos sangüíneos ocluídos por trombos.

O futuro desenvolvimento de novos agentes antiplaquetários, anticoagulantes e trombolíticos deverá enfrentar duas grandes adversidades importantes. Em primeiro lugar, para muitas indicações clínicas nessa área, já se dispõe de agentes terapêuticos altamente efetivos, com biodisponibilidade oral e de baixo custo: esses fármacos incluem o agente antiplaquetário aspirina e o anticoagulante varfarina. Em segundo lugar, praticamente todos os agentes antitrombóticos e trombolíticos estão associados à ocorrência de sangramento, um efeito tóxico decorrente de seu mecanismo, e esse efeito adverso provavelmente será também encontrado nos novos fármacos em desenvolvimento. Entretanto, ainda existe a oportunidade de desenvolver terapias mais seguras e mais efetivas. É provável que as técnicas de farmacogenômica (ver Cap. 52) serão capazes de identificar indivíduos na população que correm risco genético elevado de trombose, podendo esses indivíduos se beneficiar do tratamento antitrombótico a longo prazo. As combinações de agentes antiplaquetários, heparinas de baixo peso molecular, inibidores diretos da trombina com biodisponibilidade oral (como o pró-fármaco **ximelagatran** derivado do veneno de cobra, que ainda não foi aprovado para uso nos Estados Unidos) e outros agentes tendo como alvo componentes da hemostasia atualmente não explorados (como inibidores do fator VIIa/via do fator tecidual) podem ser úteis nesses contextos. Na outra extremidade do espectro, ainda existe uma grande necessidade de novos fármacos capazes de produzir lise rápida, não-invasiva, conveniente e seletiva da trombose aguda associada a emergências potencialmente fatais, como infarto do miocárdio com elevação ST e acidente vascular cerebral. Estudos clínicos cuidadosamente planejados serão essenciais para otimizar as indicações, as doses e a duração de tratamento desses fármacos e de associações de fármacos.

■ *Leituras Sugeridas*

Baggish AL, Sabatine MS. Clopidogrel use in coronary artery disease. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2006;4:7–15. (*Revisão da farmacologia e das aplicações clínicas em expansão do clopidogrel.*)

Bates SM, Ginsberg JS. Treatment of deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2004;351:268–277. (*Revisão das opções terapêuticas para trombose venosa profunda.*)

Bauer KA. New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa—is one better? *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:67–72. (*Resumo dos dados de*

ensaios clínicos sobre inibidores seletivos do fator Xa e inibidores diretos da trombina.)

Brass LF. The molecular basis for platelet activation. In: Hoffman R, Benz EJ, Shatill SJ, et al, eds. *Hematology: basic principles and practice*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. (*Descrição detalhada e mecanicista da ativação das plaquetas*.)

Di Nisio M, Middeldorp S, Buller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353:1028–1040. (*Revisão do mecanismo de ação e das indicações clínicas dos inibidores diretos da trombina*.)

Franchini M, Veneri D, Salvagno GL, et al. Inherited thrombophilia. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2006;43:249–290. (*Revisão da epidemiologia, da fisiopatologia e do tratamento dos estados hipercoaguláveis*.)

Furie B, Furie BC. Thrombus formation in vivo. *J Clin Invest* 2005; 115:3355–3362. (*Revisão dos mecanismos moleculares e celulares da hemostasia primária e secundária* in vivo.)

Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006;116:4–15. (*Revisão dos efeitos da inibição da enzima COX-2 nos estudos celulares, animais e humanos*.)

Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants. *Blood* 2005; 105:453–463. (*Revisão dos anticoagulantes no desenvolvimento clínico*.)

Levy JH. Hemostatic agents. *Transfusion* 2004;44:58S–62S. (*Revisão da aprotinina, do ácido aminocapróico e do ácido tranexâmico*.)

Resumo Farmacológico **Capítulo 22 Farmacologia da Hemostasia e Trombose**

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
AGENTES ANTIPLAQUETÁRIOS **Inibidores da Ciclooxigenase** ***Mecanismo — Inibem a ciclooxigenase plaquetária, bloqueando assim a geração de tromboxano A_2 e inibindo a reação de liberação dos grânulos das plaquetas e a agregação plaquetária***				
Aspirina	Profilaxia contra o ataque isquêmico transitório, o infarto do miocárdio e distúrbios tromboembólicos Tratamento das síndromes coronarianas agudas Prevenção da reoclusão nos procedimentos de revascularização coronariana e implantação de *stent* Artrite, artrite juvenil, febre reumática Dor leve ou febre	*Sangramento GI, insuficiência renal aguda, trombocitopenia, hepatite, angioedema, asma, síndrome de Reye* Zumbido, dispepsia, sangramento oculto, prolongamento do tempo de sangramento, exantema	Reações de sensibilidade induzidas por AINE Crianças com varicela ou síndromes semelhantes à gripe Deficiência de G6PD Distúrbios hemorrágicos, como hemofilia, doença de von Willebrand ou trombocitopenia imune	Inibe a COX-1 e a COX-2 de modo não-seletivo Deve ser utilizada com cautela em pacientes com lesões GI, comprometimento da função renal, hipotrombinemia, deficiência de vitamina K, púrpura trombocitopênica trombótica ou comprometimento hepático A co-administração com aminoglicosídios, bumetanida, capreomicina, cisplatina, eritromicina, ácido etacrínico, furosemida ou vancomicina pode potencializar os efeitos ototóxicos A co-administração com cloreto de amônio ou outros acidificantes da urina pode levar à toxicidade da aspirina A aspirina antagoniza os efeitos uricosúricos da fenilbutazona, probenecid e sulfimpirazona; evitar a co-administração com esses fármacos
Inibidores da Fosfodiesterase ***Mecanismo — Inibem a degradação do cAMP das plaquetas e, portanto, diminuem a agregabilidade das plaquetas***				
Dipiridamol	Profilaxia contra distúrbios tromboembólicos Alternativa na imagem de perfusão do miocárdio com tálio	*Exacerbação da angina (via IV), raramente infarto do miocárdio, arritmias ventriculares e broncoespasmo* Anormalidade do ECG, hipotensão (via IV), desconforto abdominal (via oral), tonteira, cefaléia	Hipersensibilidade ao dipiridamol	Efeito antiplaquetário fraco Habitualmente administrado em associação com varfarina ou aspirina Possui propriedades vasodilatadoras; paradoxalmente, pode induzir angina ao produzir o fenômeno do seqüestro coronário
Inibidores da Via do Receptor de ADP ***Mecanismo — Modificam de forma covalente o receptor de ADP das plaquetas, impedindo assim a sinalização e inibindo irreversivelmente a via de ativação das plaquetas dependente de ADP***				
Ticlopidina	Prevenção secundária de acidente vascular cerebral trombótico em pacientes que não toleram a aspirina Prevenção da trombose do *stent* (em associação com aspirina)	*Anemia aplásica, neutropenia, púrpura trombocitopênica trombótica* Prurido, exantema, dispepsia, provas anormais de função hepática, tonteira	Distúrbio hemorrágico ativo Neutropenia, trombocitopenia Disfunção hepática grave	Seu uso é limitado pela mielotoxicidade associada É necessária uma dose de ataque para obter um efeito antiplaquetário imediato
Clopidogrel	Prevenção secundária de eventos ateroscleróticos em pacientes com infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou doença vascular periférica recentes Síndromes coronarianas agudas Prevenção da trombose do *stent* (em associação com aspirina)	*Fibrilação atrial, insuficiência cardíaca, eritema multiforme, hemorragia GI (em associação com aspirina), anemia ou neutropenia muito raramente, hemorragia intracraniana raramente, anormalidades da função renal* Dor torácica, edema, hipertensão, púrpura, raramente anormalidades das provas de função hepática, desconforto GI, artralgia, tonteira	Distúrbio hemorrágico ativo	Perfil de efeitos adversos mais favorável que a ticlopidina; significativamente menos mielotóxico do que a ticlopidina É necessária uma dose de ataque para obter um efeito antiplaquetário imediato

(*Continua*)

Resumo Farmacológico — **Capítulo 22 Farmacologia da Hemostasia e Trombose** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
Antagonistas da GPIIb-IIIa *Mecanismo — Ligam-se ao receptor GPIIb-IIIa das plaquetas e, assim, impedem a ligação do fibrinogênio e de outros ligantes de aderência*				
Eptifibatide	Síndromes coronarianas agudas Intervenção coronária percutânea	*Sangramento significativo, hemorragia intracerebral, trombocitopenia* Hipotensão, sangramento	História de diátese hemorrágica ou sangramento anormal recente Administração concomitante de um segundo antagonista da glicoproteína IIb-IIIa Cirurgia de grande porte recente Acidente vascular cerebral recente ou história de acidente vascular cerebral hemorrágico Hemorragia intracraniana, massa ou malformação arteriovenosa Hipertensão grave não controlada	Evitar a co-administração com um segundo antagonista da GPIIb-IIIa Minimizar o uso de punções arteriais e venosas, cateteres urinários e sondas nasotraqueais e nasogástricas O eptifibatide é um peptídio sintético administrado por via parenteral
Abciximab	Adjuvante da intervenção coronária percutânea ou aterectomia para evitar complicações isquêmicas cardíacas agudas Angina instável que não responde à terapia convencional em pacientes programados para intervenção coronária percutânea	*Iguais aos do eptifibatide*	Iguais às do eptifibatide	Mesmas considerações terapêuticas do eptifibatide, exceto que o abciximab é um anticorpo monoclonal murino-humano quimérico A adição de abciximab à terapia antitrombótica convencional reduz os eventos isquêmicos tanto a longo quanto a curto prazo em pacientes submetidos a angioplastia coronariana de alto risco
Tirofiban	Síndromes coronarianas agudas em pacientes submetidos à angioplastia ou aterectomia ou tratados clinicamente	*Iguais aos do eptifibatide; além disso, observa-se raramente a ocorrência de dissecção da artéria coronária*	Iguais às do eptifibatide	Mesmas considerações terapêuticas do eptifibatide, exceto que o tirofiban é um análogo da tirosina não-peptídico
ANTICOAGULANTES **Varfarina** *Mecanismo — Inibe a epóxido redutase hepática que catalisa a regeneração da vitamina K reduzida, necessária para a síntese dos fatores da coagulação II, VII, IX e X biologicamente ativos e das proteínas C e S anticoagulantes*				
Varfarina	Profilaxia e tratamento da embolia pulmonar, trombose venosa profunda, embolia sistêmica após infarto do miocárdio ou embolia sistêmica associada à fibrilação atrial, cardiopatia reumática com lesão de valva cardíaca ou prótese de valva cardíaca mecânica	*Síndrome de embolização de colesterol, necrose da pele e de outros tecidos, hemorragia, hepatite, reação de hipersensibilidade*	Gravidez Tendência hemorrágica ou discrasia sangüínea Tendência a sangramento associada à ulceração ativa ou sangramento devido a lesões da mucosa, hemorragia vascular cerebral, aneurisma cerebral ou aórtico, pericardite e derrame pericárdico, endocardite bacteriana Cirurgia ocular, cerebral ou espinal recente Hipertensão grave não-controlada Ameaça de aborto, eclâmpsia, pré-eclâmpsia Anestesia por bloqueio regional ou lombar	É necessária uma monitoração com o tempo de protrombina (TP), expresso como relação normalizada internacional (INR) Deve-se considerar cuidadosamente a ocorrência de interações medicamentosas com a varfarina (ver o Quadro 22.2 para exemplos de interações importantes); a co-administração da varfarina com outros fármacos que se ligam à albumina pode aumentar as concentrações plasmáticas livres (não-ligadas) de ambos os fármacos; a co-administração de fármacos que induzem o metabolismo do P-450 e/ou que competem por ele pode afetar as concentrações plasmáticas de ambos os fármacos A varfarina nunca deve ser administrada a mulheres grávidas, visto que pode provocar distúrbio hemorrágico e/ou defeitos congênitos no feto A varfarina pode causar necrose cutânea em decorrência de trombose disseminada na microvasculatura Em caso de hemorragia grave causada pela varfarina, o paciente deve receber imediatamente plasma fresco congelado

			História de necrose cutânea induzida por varfarina Pacientes não supervisionados com psicose, senilidade, alcoolismo ou falta de cooperação, e, em particular, aqueles com risco de quedas	
Heparina Não-Fracionada e Heparinas de Baixo Peso Molecular ***Mecanismo — Heparina não-fracionada: combina-se com a antitrombina III e inibe a hemostasia secundária através da inativação não-seletiva da trombina (fator IIa), do fator Xa, fator IXa, fator XIa e fator XIIa. Heparinas LMW: combinam-se com a antitrombina III e inibem a hemostasia secundária através da inativação relativamente seletiva (3 vezes) do fator Xa.***				
Heparina não-Fracionada	Prevenção e tratamento da embolia pulmonar, trombose venosa profunda, trombose cerebral ou trombo ventricular esquerdo Prevenção da embolia sistêmica associada ao infarto do miocárdio Angina instável Cirurgia cardíaca a céu aberto Coagulação intravascular disseminada Mantém a desobstrução de cateteres IV	*Hemorragia, trombocitopenia induzida por heparina, reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafilactóides* Tempo de coagulação francamente prolongado, ulceração da mucosa, hematoma	Trombocitopenia induzida por heparina Sangramento ativo significativo Tendências hemorrágicas, como hemofilia, trombocitopenia ou doença hepática com hipoprotrombinemia Suspeita de hemorragia intracraniana Feridas ulcerativas abertas, desnudamento extenso da pele Condições que provocam aumento da permeabilidade capilar Endocardite bacteriana Hipertensão grave	Verifica-se uma maior incidência de trombocitopenia induzida pela heparina em pacientes em uso de heparina não-fracionada do que naqueles tratados com heparina LMW Os anti-histamínicos, os glicosídios cardíacos, a nicotina e as tetraciclinas podem anular parcialmente o efeito anticoagulante As cefalosporinas, as penicilinas, os anticoagulantes orais e os inibidores das plaquetas podem aumentar o efeito anticoagulante Desaconselhar o uso concomitante de fitoterápicos, como dong quai, alho, gengibre, ginkgo, agripalma e trevo-dos-prados, devido ao risco aumentado de sangramento
Heparinas LMW: **Enoxaparina** **Dalteparina** **Tinzaparina**	Prevenção e tratamento da trombose venosa profunda (todas as heparinas LMW) Tratamento das síndromes coronarianas agudas e adjuvante da intervenção coronária percutânea (enoxaparina e dalteparina)	*Hemorragia, trombocitopenia, anormalidades das provas de função hepática, reação anafilactóide, hematoma espinal* Edema, diarréia, náusea, hematoma, anemia hipocrômica normocítica, confusão, dor, dispnéia, febre, irritação local	Sangramento ativo significativo Trombocitopenia induzida pela heparina Hipersensibilidade à heparina ou a produtos suínos Insuficiência renal (contra-indicação relativa)	Administrada como injeção subcutânea com base no peso Evitar a anticoagulação excessiva em pacientes com insuficiência renal
Inibidores Seletivos do Fator Xa ***Mecanismo — Combinam-se com a antitrombina III e inibem a hemostasia secundária através da inativação altamente seletiva do fator Xa***				
Fondaparinux	Profilaxia e tratamento da trombose venosa profunda Profilaxia e tratamento da embolia pulmonar	*Hemorragia, trombocitopenia, anormalidades das provas de função hepática, reação anafilactóide, hematoma espinal* Edema, diarréia, náusea, hematoma, anemia normocítica hipocrômica, confusão, dor, dispnéia, febre, irritação local	Sangramento ativo significativo Comprometimento renal grave Endocardite bacteriana	O fondaparinux é um pentassacarídio composto dos cinco carboidratos essenciais necessários para a ligação da antitrombina III; trata-se de um inibidor indireto específico do fator Xa, com atividade antitrombina (anti-IIa) insignificante Evitar a anticoagulação excessiva em pacientes com insuficiência renal O uso do fondaparinux não tem sido associado a trombocitopenia induzida pela heparina

(*Continua*)

Resumo Farmacológico — Capítulo 22 Farmacologia da Hemostasia e Trombose *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
Inibidores Diretos da Trombina ***Mecanismo — Ligam-se diretamente à trombina e, portanto, inibem a hemostasia secundária***				
Agentes relacionados com a hirudina: **Lepirudina** **Desirudina** **Bivalirudina**	Trombocitopenia induzida pela heparina (lepirudina) Profilaxia contra a trombose venosa profunda (desirudina) Anticoagulação em pacientes submetidos a angiografia e angioplastia coronárias (bivalirudina)	*Insuficiência cardíaca, hemorragia gastrintestinal, sangramento, anormalidades das provas de função hepática, anafilaxia, hipertensão, hipotensão, isquemia cerebral, hemorragia intracraniana, paralisia de nervos periféricos, paralisia de nervos faciais, hematúria, insuficiência renal, doença respiratória alérgica extrínseca, pneumonia, sepse* Hipersensibilidade cutânea, anemia, febre	Sangramento ativo significativo Gravidez Hipertensão grave não-controlada Comprometimento renal grave	Polipeptídios recombinados baseados na proteína hirudina da sanguessuga medicinal; ligam-se ao sítio ativo e ao exossítio da trombina A lepirudina inibe a trombina tanto livre quanto ligada à fibrina Após ligação da bivalirudina à trombina, esta cliva lentamente uma ligação de arginina-prolina da bivalirudina, resultando em sua reativação É necessário um ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal, visto que esses agentes são excretados pelos rins
Argatroban	Trombose da artéria coronária Profilaxia na intervenção coronária percutânea Trombocitopenia induzida pela heparina	*Parada cardíaca, doença vascular cerebral, taquicardia ventricular, sepse, hipotensão*	Sangramento ativo significativo Comprometimento hepático grave	Liga-se ao sítio ativo da trombina, mas não ao exossítio É necessário um ajuste da dose em pacientes com doença hepática, visto que o argatroban é excretado na bile
Proteína C Ativada Recombinante ***Mecanismo — Inativa de modo proteolítico os fatores Va e VIIIa; além disso, pode exercer um efeito antiinflamatório ao inibir a produção do fator de necrose tumoral e ao bloquear a aderência dos leucócitos às selectinas***				
Proteína C ativada recombinante (r-APC)	Sepse grave com disfunção orgânica e alto risco de morte	*Hemorragia*	Sangramento interno ativo Massa intracraniana Acidente vascular cerebral hemorrágico há menos de 3 meses Cirurgia intracraniana ou intra-espinal recente ou traumatismo cranioencefálico grave há menos de 2 meses Presença de cateter epidural Traumatismo grave com risco aumentado de sangramento potencialmente fatal	Prolonga o tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), porém exerce pouco efeito sobre o tempo de protrombina (TP)
AGENTES TROMBOLÍTICOS ***Mecanismo — Ativam de modo proteolítico o plasminogênio, formando plasmina, que digere a fibrina em produtos de degradação de fibrina***				
Estreptoquinase	Infarto do miocárdio com elevação ST Trombose arterial Trombose venosa profunda Embolia pulmonar Oclusão de cateter intra-arterial ou intravenoso	*Arritmias cardíacas, síndrome de embolia por colesterol, sangramento significativo, reação anafilactóide, polineuropatia, edema pulmonar não-cardiogênico, hipotensão* Febre, calafrios	Sangramento interno ativo ou diátese hemorrágica conhecida Cirurgia ou traumatismo intracraniano ou intra-espinal há menos de 2 meses Acidente vascular cerebral há menos de 2 meses Massa intracraniana Hipertensão grave não-controlada	A estreptoquinase é uma proteína bacteriana estranha, que pode desencadear uma resposta antigênica nos seres humanos com a sua administração repetida; a administração anterior de estreptoquinase constitui uma contra-indicação para o seu uso, devido ao risco de anafilaxia As ações trombolíticas da estreptoquinase são relativamente inespecíficas e podem resultar em fibrinólise sistêmica

Ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) recombinante (Alteplase)	Infarto agudo do miocárdio Trombose vascular cerebral aguda Embolia pulmonar Oclusão de cateter venoso central	*Arritmias cardíacas, síndrome de embolia com colesterol, hemorragia gastrintestinal, reação alérgica rara, hemorragia intracraniana, sepse*	Iguais às da estreptoquinase	Liga-se a trombos recém-formados (frescos) com alta afinidade, produzindo fibrinólise no local do trombo A exemplo de outros agentes trombolíticos, o t-PA pode gerar um estado de lise sistêmica e causar sangramento indesejável
Tenecteplase **Reteplase**	Infarto agudo do miocárdio	*Arritmias cardíacas, síndrome de embolia por colesterol, sangramento significativo, reação alérgica, anafilaxia, acidente vascular cerebral, hemorragia intracraniana*	Iguais às da estreptoquinase	Variantes do t-PA obtidas por engenharia genética com especificidade aumentada para a fibrina Meia-vida mais longa que a do t-PA; a tenecteplase é administrada em injeção intravenosa direta única com base no peso; a reteplase é administrada em duas injeções intravenosas diretas
INIBIDORES DA ANTICOAGULAÇÃO E FIBRINÓLISE **Protamina** ***Mecanismo — Inativa a heparina através da formação de um complexo de protamina:heparina 1:1 estável***				
Protamina	*Overdose* de heparina	*Bradiarritmias, hipotensão, reação anafilactóide, colapso circulatório, extravasamento capilar, edema pulmonar não-cardiogênico* Rubor, náusea, vômitos, dispepsia	Hipersensibilidade à protamina	A protamina também pode reverter parcialmente o efeito anticoagulante das heparinas de baixo peso molecular, porém é incapaz de reverter o efeito anticoagulante do fondaparinux
Inibidor da Serina Protease ***Mecanismo — Inibe as serina proteases, incluindo plasmina, t-PA e trombina***				
Aprotinina	Reduz o sangramento perioperatório durante a cirurgia para implante de *bypass* em artéria coronária	*Insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio, choque, distúrbio trombótico, anafilaxia com reexposição, oclusão da artéria cerebral, insuficiência renal*	Hipersensibilidade à aprotinina	Em doses mais altas, a aprotinina também pode inibir a calicreína e, portanto, inibir paradoxalmente a cascata da coagulação A aprotinina pode aumentar o risco de insuficiência renal aguda pós-operatória em relação a outros agentes antifibrinolíticos
Análogos da Lisina ***Mecanismo — Análogos da lisina que se ligam ao plasminogênio e à plasmina, inibindo-os***				
Ácido aminocapróico **Ácido tranexâmico**	Distúrbio envolvendo o sistema fibrinolítico Hemorragia em conseqüência de fibrinólise aumentada	*Bradiarritmias, hipotensão, distúrbio trombótico, miopatia induzida por fármacos (ácido aminocapróico), insuficiência renal rara*	Coagulação intravascular disseminada Hipersensibilidade ao ácido aminocapróico	Podem causar menos insuficiência renal aguda em comparação à aprotinina

23

Farmacologia do Metabolismo do Colesterol e das Lipoproteínas

David E. Cohen e Ehrin J. Armstrong

Introdução
Caso
Bioquímica e Fisiologia do Metabolismo do Colesterol e das Lipoproteínas
  Metabolismo das Lipoproteínas Contendo ApoB
    Montagem das Lipoproteínas Contendo Apolipoproteína B
    Metabolismo Intravascular das Lipoproteínas Contendo ApoB
    Depuração das Lipoproteínas Contendo ApoB Mediada por Receptores
    Formação e Depuração das Partículas de LDL
  Metabolismo das HDL e Transporte Inverso do Colesterol
    Formação das HDL
    Maturação Intravascular das HDL
    Efluxo do Colesterol das Células Mediado pelas HDL
    Aporte do Colesterol HDL ao Fígado
  Secreção Biliar de Lipídios
  Equilíbrio do Colesterol
Fisiopatologia
  Hipercolesterolemia
  Hipertrigliceridemia
  Hiperlipidemia Mista
  Distúrbios do Metabolismo das HDL
  Hiperlipidemia Secundária
Classes e Agentes Farmacológicos
  Inibidores da Síntese de Colesterol
  Inibidores da Absorção de Ácidos Biliares
  Inibidores da Absorção de Colesterol
  Fibratos
  Niacina
  Ácidos Graxos Ômega-3
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Os lipídios são moléculas insolúveis ou escassamente solúveis que são essenciais na biogênese das membranas e na manutenção da integridade das membranas. Os lipídios também atuam como fontes de energia, precursores de hormônios e moléculas de sinalização. Para facilitar o seu transporte através do sangue relativamente aquoso, os lipídios não-polares, como os ésteres de colesterol ou triglicerídios, são acondicionados dentro de lipoproteínas.

A presença de concentrações aumentadas de certas lipoproteínas na circulação está fortemente associada à aterosclerose. Grande parte da prevalência da doença cardiovascular (DCV), a principal causa de morte nos Estados Unidos e na maioria dos países ocidentais, pode ser atribuída a concentrações elevadas de partículas de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) ricas em colesterol no sangue, bem como de lipoproteínas ricas em triglicerídios. Do ponto de vista epidemiológico, a redução das concentrações de lipoproteínas de alta densidade (HDL) também predispõe à doença aterosclerótica. Os principais fatores que contribuem para as anormalidades das lipoproteínas parecem consistir nas dietas ocidentais combinadas a um estilo de vida sedentário; entretanto, foi também identificado um número limitado de causas genéticas de hiperlipidemia. O papel da genética nas formas comuns de hiperlipidemia ainda não foi elucidado. Entretanto, é evidente que certos genes modificam a sensibilidade dos indivíduos a hábitos dietéticos e estilos de vida adversos. Este capítulo trata da bioquímica e da fisiologia do colesterol e das lipoproteínas, com ênfase no papel desempenhado pelas lipoproteínas na aterogênese e nas intervenções farmacológicas passíveis de melhorar a hiperlipidemia. Inúmeros dados sobre desfechos clínicos provaram definitivamente que é possível reduzir a taxa de morbidade e de mortalidade da doença cardiovascular através do uso de fármacos que reduzem os lipídios.

■ Caso

Em junho de 1998, Jake P, empregado na área de construção e com 29 anos de idade, marca uma consulta com o Dr. Cush. Jake queixa-se de tumefações duras e elevadas ao redor do tendão de Aquiles, que parecem estar constantemente roçando em suas botas de trabalho. Jake havia hesitado em ver o médico (sua última consulta tinha sido há 10 anos), mas lembrou-se de que o seu pai, falecido aos 42 anos de idade em conseqüência de um ataque cardíaco, tinha tumefações semelhantes. Ao exame de Jake, o Dr. Cush identifica as tumefações no tendão de Aquiles como xantomas (depósitos de lipídio); nos demais aspectos, o exame

físico apresenta-se normal. Jake comenta que a sua dieta diária é bastante "gordurosa", incluindo três a quatro *donuts* por dia e consumo freqüente de hambúrgueres. O Dr. Cush explica que os xantomas nos pés de Jake resultam do depósito de ésteres de colesterol, provavelmente devido aos níveis elevados de colesterol no sangue. O Dr. Cush solicita a determinação do nível plasmático de colesterol em jejum e recomenda a Jake que reduza o consumo de alimentos ricos em gordura saturada e colesterol, aumentando o consumo de frango, peixe, cereais integrais, frutas e vegetais. Jake engordou cerca de 7 kg a partir dos 19 anos e já tem uma pequena barriga. O Dr. Cush recomenda uma atividade física regular e perda de peso.

Os resultados do exame de sangue revelam uma concentração plasmática de colesterol total de 300 mg/dL (normal <200), com elevação do colesterol LDL de 250 mg/dL (nível desejável <100), baixo nível de HDL de 35 mg/dL (normal 35 a 100) e concentrações normais de triglicerídios e VLDL. Com base nos resultados desse exame, na sua idade, nos xantomas no tendão de Aquiles e em uma história familiar positiva de infarto do miocárdio precoce, o Dr. Cush diz que Jake provavelmente apresenta um distúrbio hereditário do metabolismo do colesterol, talvez hipercolesterolemia familiar heterozigótica. A doença de Jake está associada a um alto risco de aterosclerose precoce e infarto do miocárdio; entretanto, a redução agressiva dos níveis de colesterol pode melhorar muitas das seqüelas da doença. O baixo nível de colesterol HDL também contribui para o risco aumentado de doença cardiovascular. Além das mudanças dietéticas, o Dr. Cush prescreve uma estatina para ajudar a reduzir o colesterol de Jake. A dose inicial da estatina reduz as LDL em 30%, caindo para 175 mg/dL, enquanto as HDL aumentam ligeiramente. A seguir, o Dr. Cush aumenta a dose de estatina, o que produz uma redução adicional de 12% das LDL. Como as LDL ainda não caíram para <100 mg/dL e as HDL permanecem baixas, o Dr. Cush acrescenta o inibidor da absorção de colesterol, o ezetimibe, bem como niacina de liberação prolongada. Após essas modificações, os níveis de LDL de Jake caem para menos de 100, enquanto as HDL aumentam para 45 mg/dL. Jake apresenta rubor cutâneo durante os primeiros meses de tratamento com niacina; todavia, depois desse período, os episódios de rubor tornam-se apenas ocasionais.

QUESTÕES

- **1.** Qual a etiologia da hipercolesterolemia familiar?
- **2.** De que maneira os níveis elevados de colesterol predispõem à doença cardiovascular?
- **3.** Como as estatinas, o ezetimibe e a niacina atuam farmacologicamente?
- **4.** Quais os principais efeitos adversos a serem esperados por Jake em decorrência do uso concomitante de estatina e niacina?

BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA DO METABOLISMO DO COLESTEROL E DAS LIPOPROTEÍNAS

As lipoproteínas são agregados macromoleculares que transportam triglicerídios e colesterol no sangue. As lipoproteínas circulantes podem ser diferenciadas com base na sua densidade, tamanho e conteúdo de proteína (Quadro 23.1). Como regra geral, as lipoproteínas maiores e menos densas apresentam uma maior porcentagem de lipídios; os **quilomícrons** constituem a subclasse de lipoproteínas maiores e menos densas, enquanto as HDL são as menores lipoproteínas, que apresentam menor conteúdo de lipídios e maior proporção de proteína.

Estruturalmente, as lipoproteínas são partículas esféricas microscópicas, cujo diâmetro varia de 7 a 100 nm. Cada partícula de lipoproteína consiste em uma monocamada de lipídios anfipáticos polares que circunda um cerne hidrofóbico. Cada partícula de lipoproteína também contém um ou mais tipos de apolipoproteína (Fig. 23.1). Os lipídios polares que formam o revestimento superficial consistem em moléculas de colesterol não esterificado e fosfolipídios, dispostas em uma monocamada. O cerne hidrofóbico de uma lipoproteína contém ésteres de colesterol (moléculas de colesterol ligadas a um ácido graxo por uma ligação éster) e triglicerídios (três ácidos graxos esterificados a uma molécula de glicerol). As apolipoproteínas (também denominadas *apoproteínas*) são proteínas anfipáticas intercaladas no revestimento superficial de lipoproteínas. Além

QUADRO 23.1 Características das Lipoproteínas Plasmáticas

	CM	VLDL	IDL	LDL	HDL
Densidade (g/mL)	<0,95	0,95-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,210
Diâmetro (nm)	75-1.200	30-80	25-35	18-25	5-12
Lipídio total (% peso)	98	90	82	75	67
Composição, % peso seco					
Proteínas	2	10	18	25	33
Triglicerídios	83	50	31	9	8
Colesterol não esterificado e ésteres de colesterol	8	22	29	45	30
Fosfolipídios (% peso de lipídio)	7	18	22	21	29
Mobilidade eletroforética[a]	Nenhuma	Pré-β	β	β	α ou Pré-β
Principais apolipoproteínas	B-48, AI, AIV, E, CI, CII, CIII	B100, E, CI, CII, CIII	B100, E, CI, CII, CIII	B100	AI, AII, CI, CII, CIII, E

[a]A mobilidade eletroforética das partículas de lipoproteínas é designada em relação à migração das α e β-globulinas plasmáticas.
CM, quilomícron; VLDL, lipoproteína de densidade muito baixa; IDL, lipoproteína de densidade intermediária; LDL, lipoproteína de baixa densidade; HDL, lipoproteína de alta densidade.

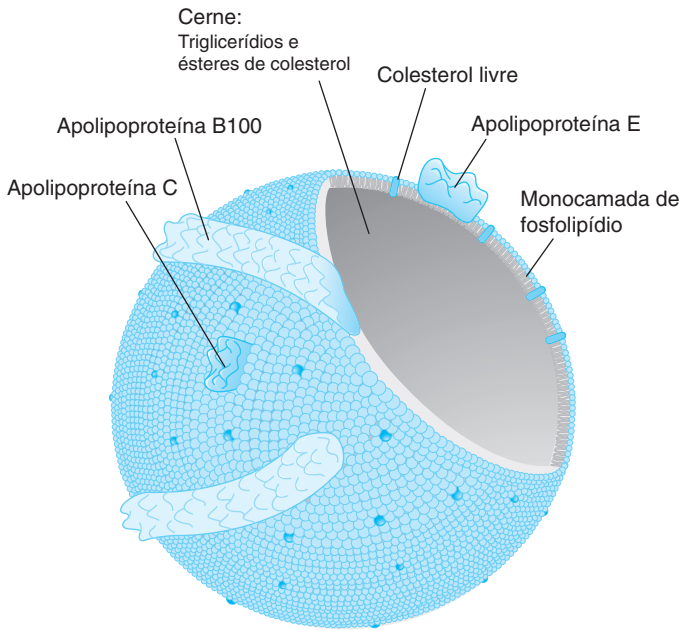



Fig. 23.1 Estrutura das partículas de lipoproteínas. As lipoproteínas são partículas esféricas (com diâmetro de 7 a 100 nm) que transportam moléculas hidrofóbicas, principalmente colesterol e triglicerídios, bem como vitaminas lipossolúveis. A superfície da partícula é composta de uma monocamada de moléculas de fosfolipídios e colesterol não-esterificado. Esses lipídios polares formam um revestimento que protege um cerne hidrofóbico de triglicerídios e ésteres de colesterol não-polares contra a sua interação com o ambiente aquoso do plasma. As lipoproteínas contêm apolipoproteínas anfipáticas (também denominadas *apoproteínas*) que se associam aos lipídios de superfície e ao cerne hidrofóbico. As apolipoproteínas proporcionam estabilidade estrutural à partícula de lipoproteína e atuam como ligantes de receptores de superfície celular específicos ou como co-fatores para reações enzimáticas. No exemplo apresentado, uma partícula de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) contém apolipoproteína E, apolipoproteína B100 e apolipoproteínas CI, CII e CIII (*mostradas aqui como apolipoproteína C*).

de estabilizar a estrutura das lipoproteínas, as apolipoproteínas desempenham funções biológicas. Podem atuar como ligantes de receptores de lipoproteínas ou podem ativar atividades enzimáticas no plasma. A composição de apolipoproteínas determina o destino metabólico da lipoproteína. Assim, por exemplo, todas as **LDL** contêm uma molécula de apoB100, que é um ligante do receptor de lipoproteínas de baixa densidade (discutido adiante) e que promove a captação de colesterol nas células.

Dentro de uma perspectiva metabólica, as partículas de lipoproteína podem ser divididas em lipoproteínas que participam no aporte de moléculas de triglicerídios ao músculo e tecido adiposo (as lipoproteínas contendo apoB, os quilomícrons e as **VLDL**) e as lipoproteínas envolvidas primariamente no transporte do colesterol (**HDL** e os remanescentes das lipoproteínas contendo apoB). A HDL também atua como reservatório para apolipoproteínas intercambiáveis no plasma, incluindo a apoAI, a apoCII e a apoE. A discussão adiante apresenta cada classe de lipoproteínas dentro do contexto de sua função.

METABOLISMO DAS LIPOPROTEÍNAS CONTENDO ApoB

A principal função das lipoproteínas contendo apoB consiste em fornecer ácidos graxos na forma de triglicerídios ao tecido muscular para a biogênese do ATP e ao tecido adiposo para armazenamento. Os quilomícrons são formados no intestino e transportam **triglicerídios** dietéticos, enquanto as partículas de VLDL são formadas no fígado e transportam triglicerídios endógenos. A sobrevida metabólica das lipoproteínas contendo apoB pode ser dividida em três fases: montagem, metabolismo intravascular e depuração mediada por receptores. Trata-se de uma categorização conveniente, visto que se dispõe de agentes farmacológicos que influenciam cada uma dessas fases.

Montagem das Lipoproteínas Contendo Apolipoproteína B

Os mecanismos celulares pelos quais ocorre montagem dos quilomícrons e das VLDL são muito semelhantes. A regulação do processo de montagem depende da disponibilidade de **apolipoproteína B** e triglicerídios, bem como da atividade da **proteína de transferência de triglicerídios microssomal** (MTP).

O gene que codifica a apoB é transcrito principalmente no intestino e no fígado. Além dessa expressão tecidual específica, ocorre pouca regulação na transcrição do gene apoB. Em contrapartida, um evento regulador essencial que diferencia o metabolismo dos quilomícrons do metabolismo das VLDL é a edição de mRNA da apoB (Fig. 23.2). No interior dos enterócitos, mas não nos hepatócitos, verifica-se a expressão de uma proteína denominada **complexo de edição da apoB 1 (apobec-1)**. Essa proteína constitui a subunidade catalítica do complexo de edição da apoB, que desamina uma citosina na posição 6666 da molécula de mRNA da apoB. A desaminação converte a citosina em uma base uridina. Em conseqüência, o códon que contém esse nucleotídio é convertido de uma terminação de glutamina em terminação prematura. Quando traduzida, a forma intestinal **apoB48** tem um comprimento que corresponde a 48% da proteína de comprimento total expressa no fígado e designada como **apoB100.** Conseqüentemente, os quilomícrons, as lipoproteínas contendo apoB produzidas pelo

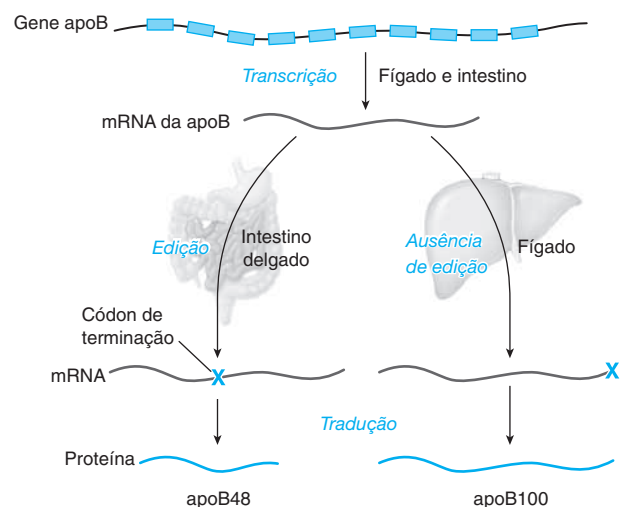



Fig. 23.2 Edição do mRNA da apoB. O gene apoB, cujos éxons são representados por *retângulos* e íntrons por *linhas*, é transcrito tanto no intestino quanto no fígado. No intestino, mas não no fígado, um complexo protéico contendo apobec-1 modifica um único nucleotídio no mRNA da apoB. Em conseqüência, o códon que contém esse nucleotídio é convertido em códon de terminação prematura, conforme indicado pelo "X". A proteína que é sintetizada no intestino (apoB48) tem um comprimento que corresponde a apenas 48% do comprimento total da proteína sintetizada no fígado (apoB100).

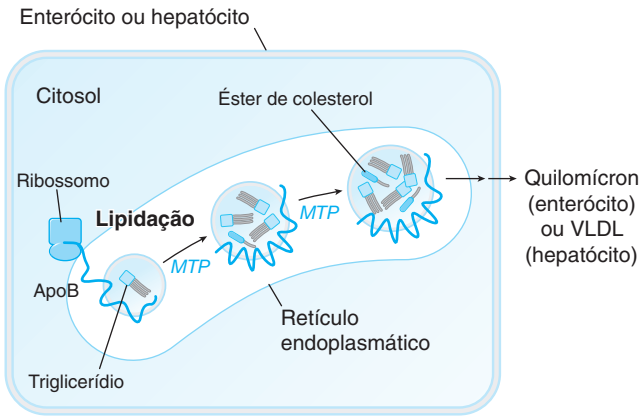



Fig. 23.3 Montagem e secreção das lipoproteínas contendo apolipoproteína B. Os quilomícrons e as partículas de VLDL são montados e secretados por mecanismos semelhantes no enterócito e no hepatócito, respectivamente. A proteína apoB (isto é, apoB48 ou apoB100) é sintetizada por ribossomos e penetra na luz do retículo endoplasmático. Se houver triglicerídios disponíveis, a proteína apoB sofre lipidação pela ação da proteína de transferência de triglicerídios microssomal (MTP) em duas etapas distintas, acumulando moléculas de triglicerídios, bem como ésteres de colesterol. O quilomícron ou a partícula de VLDL resultantes são secretados através do processo de exocitose nos vasos linfáticos pelos enterócitos ou no plasma pelos hepatócitos. Na ausência de triglicerídios, a proteína apoB é degradada (*não ilustrado*).

Fig. 23.4 Absorção de colesterol e de triglicerídios. O colesterol e os triglicerídios exógenos são absorvidos simultaneamente pela luz intestinal através de mecanismos diferentes. O colesterol é captado das micelas através de um canal regulador, denominado **NPC1L1**. Uma fração do colesterol é bombeada de volta à luz pela ABCG5/G8, uma proteína heterodimérica da membrana plasmática dependente de ATP. O colesterol restante é convertido em ésteres de colesterol pela ACAT. Os triglicerídios são captados na forma de ácidos graxos e monoglicerídios, que são reesterificados pela DGAT.

intestino, contêm apoB48. Em contrapartida, as partículas de VLDL produzidas pelo fígado possuem apoB100.

A Fig. 23.3 ilustra os mecanismos celulares para a montagem e a secreção das lipoproteínas contendo apoB. Como a proteína apoB é sintetizada por ribossomos, ela atravessa o retículo endoplasmático. No interior do retículo endoplasmático, as moléculas de triglicerídios são adicionadas, simultaneamente com o processo de tradução, à proteína apoB em processo de alongamento (isto é, ocorre lipidação da apoB) pela ação de um co-fator protéico, a MTP. Após síntese completa da apoB, a lipoproteína nascente é aumentada no aparelho de Golgi; durante esse processo, a MTP acrescenta triglicerídios adicionais ao cerne da partícula. Através de mecanismos que ainda não foram esclarecidos, são também adicionados ésteres de colesterol ao cerne. Todo esse processo de montagem produz partículas de lipoproteínas que contêm, cada uma, uma única molécula de apoB.

Como a dieta constitui a principal fonte de triglicerídios dos quilomícrons (Fig. 23.4), a montagem, a secreção e o metabolismo dessas partículas são designados, em seu conjunto, como via *exógena* do metabolismo das lipoproteínas. Por outro lado, os ésteres de colesterol nos quilomícrons originam-se principalmente do colesterol biliar (cerca de 75%), enquanto o restante provém de fontes dietéticas. Durante a digestão, os ésteres de colesterol e os triglicerídios nos alimentos são hidrolisados para formar colesterol não esterificado, ácidos graxos livres e monoglicerídios. Os ácidos biliares, os fosfolipídios e o colesterol são secretados pelo fígado na bile e armazenados na vesícula biliar durante o jejum na forma de micelas e vesículas, que consistem em agregados de lipídios macromoleculares que se formam em virtude das propriedades detergentes das moléculas de ácidos biliares. O estímulo da ingestão de alimento promove o esvaziamento de bile da vesícula biliar no intestino delgado, onde as micelas e as vesículas solubilizam os lipídios digeridos. A absorção dos lipídios nos enterócitos do duodeno e do jejuno é facilitada principalmente pelas micelas. Os ácidos graxos de cadeia longa e os monoglicerídios são captados separadamente nos enterócitos por um sistema de transporte mediado por carreador e, a seguir, reesterificados para formar triglicerídios pela enzima **diacilglicerol aciltransferase** (DGAT). Por outro lado, os ácidos graxos de cadeia média são absorvidos diretamente no sangue porta e metabolizados pelo fígado. O colesterol da dieta e o colesterol biliar das micelas penetram no enterócito através de um canal protéico, denominado **proteína C1-símile de Niemann-Pick 1** (**NPC1L1**, *Niemann-Pick C1-like 1 protein*). Parte desse colesterol é imediatamente bombeada de volta à luz intestinal pela ação de uma proteína heterodimérica dependente de ATP, a ABCG5/ABCG8 (ABCG5/G8). A fração remanescente de colesterol é esterificada a um ácido graxo de cadeia longa pela **acil-CoA:colesterol aciltransferase** (ACAT). Após acondicionamento dos triglicerídios e dos ésteres de colesterol com a apoB48, a apoA1 é acrescentada como apolipoproteína estrutural adicional, e a partícula de quilomícrons sofre exocitose nos vasos linfáticos para ser transportada na circulação através do ducto torácico. A concentração plasmática de quilomícrons ricos em triglicerídios varia proporcionalmente à ingestão de gordura dietética.

As lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) compreendem triglicerídios cuja montagem é efetuada pelo fígado, utilizando ácidos graxos plasmáticos derivados do tecido adiposo ou sintetizados *de novo*. Por esse motivo, a montagem, a secreção e o metabolismo das VLDL são freqüentemente designados como via *endógena* do metabolismo das lipoproteínas. Os hepatócitos sintetizam triglicerídios em resposta a um fluxo aumentado de ácidos graxos livres no fígado. Tipicamente, isso ocorre em resposta ao jejum, assegurando, dessa maneira, um suprimento contínuo de ácidos graxos para o músculo, na ausência de triglicerídios da dieta. É interessante assinalar que as gorduras saturadas da dieta, bem como os carboidratos, também estimulam a síntese de triglicerídios no fígado. Através de mecanismos celulares que se assemelham estreitamente àqueles que produzem os quilomícrons (Fig. 23.3), a MTP nos hepatócitos efetua a lipidação da apoB100 para formar partículas de VLDL nascentes. Sob a influência contínua da MTP, as partículas nascentes de VLDL coalescem com gotículas maiores de triglicerídios e são secretadas diretamente na circulação. As partículas de VLDL também podem adquirir apoE, apoCI, apoCII e apoCIII no hepatócito antes de sua secreção. Todavia, essas apolipoproteínas também podem ser transferidas para as VLDL a partir das HDL na circulação.

A síntese de apoB48 no intestino e de apoB100 no fígado é constitutiva. Isso permite a produção imediata de quilomícrons e de partículas de VLDL quando existem moléculas de triglicerídios disponíveis. Na ausência de triglicerídios, como ocorre nos enterócitos durante o jejum, a apoB sofre degradação por uma variedade de mecanismos celulares.

Metabolismo Intravascular das Lipoproteínas Contendo ApoB

No interior da circulação, os quilomícrons e as partículas de VLDL devem ser ativados para fornecer triglicerídios ao músculo e tecido adiposo (Fig. 23.5). A ativação requer a adição de um complemento ótimo de moléculas de apoCII, o que ocorre através da transferência aquosa da apoCII das partículas de HDL. Como existe uma demora inerente na transferência de apoCII para os quilomícrons e as partículas de VLDL, há tempo suficiente para a ocorrência de circulação disseminada de partículas ricas em triglicerídios pelo corpo.

A **lipase de lipoproteína** (LPL) é uma enzima lipolítica expressa na superfície endotelial dos capilares no músculo e no tecido adiposo. A LPL é uma glicoproteína cuja ancoragem é feita por interações eletrostáticas com uma glicoproteína

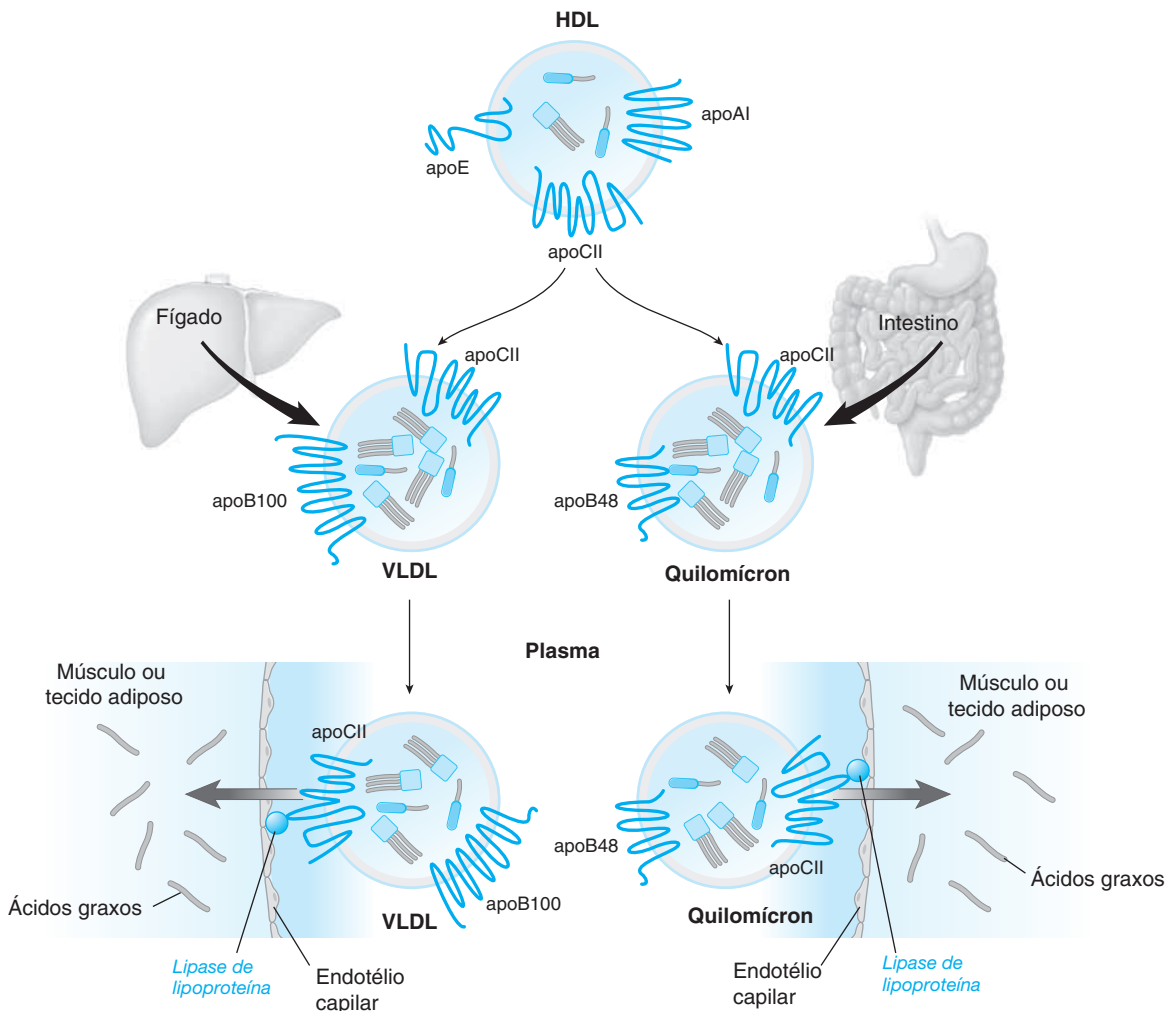



Fig. 23.5 Metabolismo intravascular das lipoproteínas contendo ApoB. Após a sua secreção, os quilomícrons e as partículas de VLDL são ativados para lipólise, quando entram em contato com partículas de HDL no plasma e adquirem a apolipoproteína intercambiável apoCII. Quando os quilomícrons e as VLDL circulam nos capilares dos músculos ou do tecido adiposo, a apoCII promove a ligação da partícula à lipase de lipoproteína, que está ligada à superfície das células endoteliais. A lipase de lipoproteína medeia a hidrólise dos triglicerídios, mas não dos ésteres de colesterol, do cerne da partícula de lipoproteína. Os ácidos graxos assim liberados são captados no músculo ou no tecido adiposo.

separada presente na membrana da célula endotelial. Quando os quilomícrons e as partículas de VLDL adquirem apoCII, podem ligar-se à LPL, que hidrolisa os triglicerídios do cerne da lipoproteína (Fig. 23.5). A lipólise mediada pela LPL libera ácidos graxos livres e glicerol, que são então captados pelas células parenquimatosas adjacentes. O nível de expressão e a atividade intrínseca da LPL no músculo e no tecido adiposo são reguladas de acordo com o estado alimentar/jejum, permitindo o aporte de ácidos graxos preferencialmente para o músculo durante o jejum e para o tecido adiposo depois de uma refeição. A taxa de lipólise dos triglicerídios dos quilomícrons e das VLDL também é controlada pela apoCIII, que é um inibidor da atividade da LPL. A inibição da LPL pela apoCIII pode constituir outro mecanismo que promove a distribuição disseminada de partículas ricas em triglicerídios na circulação.

Depuração das Lipoproteínas Contendo ApoB Mediada por Receptores

À medida que a LPL hidrolisa os triglicerídios dos quilomícrons e das VLDL, as partículas sofrem depleção progressiva de triglicerídios e tornam-se relativamente ricas em colesterol. Após a remoção de cerca de 50% dos triglicerídios, as partículas perdem a afinidade pela LPL e dissociam-se na enzima. A seguir, as apolipoproteínas intercambiáveis apoAI e apoCII (bem como a apoCI e apoCIII) são transferidas para as HDL em troca de **apoE** (Fig. 23.6A), que atua como ligante de alta afinidade para a depuração das partículas mediada por receptores. Quando adquirem apoE, as partículas são denominadas **remanescentes** de quilomícrons ou **de VLDL**.

Os remanescentes de quilomícrons e VLDL são captados pelo fígado em um processo constituído por três etapas (Fig. 23.6B).

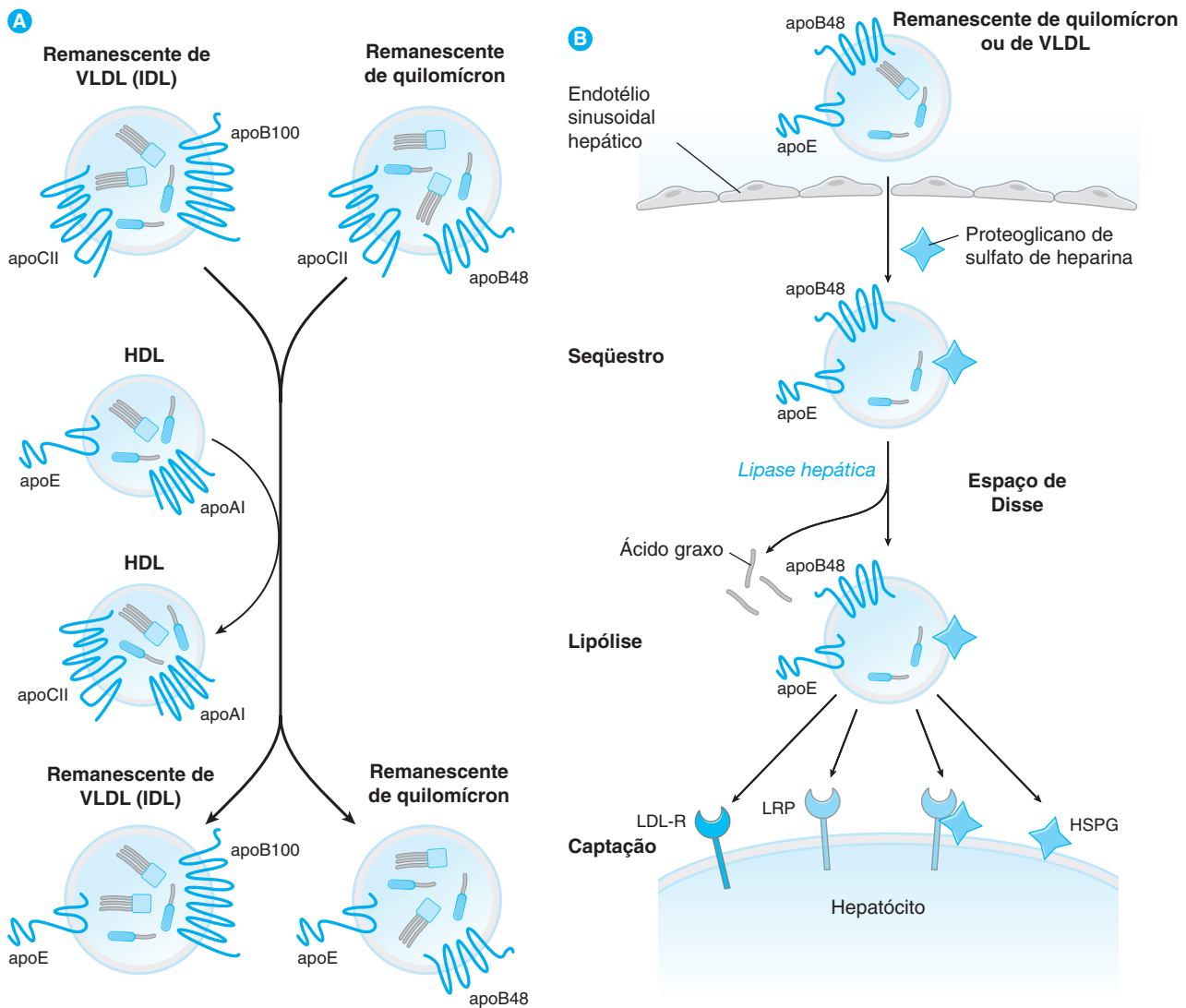



Fig. 23.6 Formação e captação hepática de partículas remanescentes. A. Uma vez completada a hidrólise, os quilomícrons e as VLDL perdem a sua afinidade pela lipase de lipoproteína. Quando entra em contato com uma partícula de HDL, a apoCII é transferida de volta à partícula de HDL, em troca de apoE. As partículas resultantes consistem em remanescentes de quilomícrons e de VLDL. **B.** A atividade da lipase de lipoproteína resulta em partículas remanescentes de lipoproteínas, que são pequenas o suficiente para penetrar no espaço de Disse. As lipoproteínas remanescentes são seqüestradas no espaço de Disse pela sua ligação a moléculas de proteoglicanos de sulfato de heparina (HSPG) de alto peso molecular. Essa etapa é seguida da ação da lipase hepática, que promove a lipólise de alguns triglicerídios residuais no cerne das lipoproteínas remanescentes e a liberação de ácidos graxos. A captação das partículas de lipoproteínas remanescentes nos hepatócitos é mediada pelo receptor de LDL (LDL-R), pela proteína relacionada com o receptor de LDL (LRP), um complexo formado entre LRP e HSPG, ou por HSPG isoladamente.

A primeira etapa consiste no seqüestro das partículas dentro do **espaço de Disse**, entre o endotélio fenestrado dos sinusóides hepáticos e a membrana plasmática sinusoidal (basolateral) dos hepatócitos. O seqüestro requer que as partículas remanescentes sejam pequenas o suficiente durante a lipólise para ajustar-se entre as células endoteliais. Uma vez no interior do espaço de Disse, os remanescentes ligam-se a grandes proteoglicanos de sulfato de heparina que os seqüestram. A etapa seguinte consiste em remodelagem das partículas dentro do espaço de Disse pela ação da **lipase hepática**, uma enzima lipolítica semelhante à LPL, porém expressa pelos hepatócitos. A lipase hepática parece otimizar o conteúdo de triglicerídios das partículas remanescentes de modo que possam ser depuradas eficientemente por mecanismos mediados por receptores. A fase final de depuração dos remanescentes consiste na captação das partículas mediada por receptores. A fase ocorre através de uma de quatro vias. Na membrana plasmática sinusoidal do hepatócito, as partículas remanescentes podem ser ligadas e captadas pelo **receptor de LDL**, pela **proteína relacionada com o receptor de LDL** (LRP) ou por proteoglicanos de sulfato de heparina. Uma quarta via é mediada pelas atividades combinadas da LRP e de proteoglicanos de sulfato de heparina. Esses mecanismos redundantes permitem a depuração eficiente das partículas, de modo que a meia-vida dos remanescentes no plasma é de aproximadamente 30 minutos.

Formação e Depuração das Partículas de LDL

Os remanescentes de quilomícrons que contêm apoB48 são totalmente depurados do plasma. Em contrapartida, a presença de apoB100 altera o metabolismo dos remanescentes de VLDL, de modo que apenas cerca de 50% são depurados pelas vias das partículas remanescentes. A diferença começa com o metabolismo das partículas remanescentes pela LPL. Os remanescentes de VLDL são intensamente metabolizados pela LPL, passando a constituir um incremento menor e relativamente mais deficiente em triglicerídios e enriquecidos em ésteres de colesterol. Quando convertidas em remanescentes após troca das apolipoproteínas com HDL, essas partículas mais densas são denominadas **lipoproteínas de densidade intermediária** (IDL). Como as IDL contêm apoE, uma fração dessas partículas (aproximadamente 50%) pode ser depurada no fígado através de vias de receptores de remanescentes (Fig. 23.6). Entretanto, os remanescentes são convertidos em LDL pela lipase hepática, que hidrolisa os triglicerídios no cerne da IDL. A redução adicional no tamanho da partícula resulta na transferência da apoE para a HDL. Em conseqüência, *a LDL é uma lipoproteína distinta, enriquecida com ésteres de colesterol, apresentando apoB100 como sua única apolipoproteína* (Fig. 23.7A).

O receptor de LDL é o único receptor capaz de depurar quantidades significativas de LDL do plasma. O receptor de LDL é expresso sobre a superfície dos hepatócitos, macrófagos, linfócitos, células adrenocorticais, células gonadais e células musculares lisas. Devido à ausência de apoE, as partículas de LDL são ligantes relativamente fracos do receptor de LDL. Em conseqüência, a meia-vida das LDL na circulação apresenta-se acentuadamente prolongada (2 a 4 dias). Isso explica a razão pela qual o colesterol LDL representa cerca de 65 a 75% do colesterol plasmático total.

A interação da apoB100 com o receptor de LDL facilita a endocitose das partículas de LDL mediada pelo receptor e a fusão subseqüente da vesícula com lisossomos (Fig. 23.7B). O receptor de LDL é reciclado para a superfície celular, enquanto a partícula de LDL é hidrolisada, liberando colesterol não-esterificado, que exerce impacto em três vias homeostáticas importantes. Em primeiro lugar, o colesterol intracelular inibe a HMG CoA redutase, a enzima que catalisa a etapa que limita a taxa na síntese *de novo* de colesterol. Em segundo lugar, o colesterol ativa a acetil-coenzima A:colesterol aciltransferase (ACAT), aumentando a esterificação e o armazenamento de colesterol na célula. Em terceiro lugar, ocorre infra-regulação na expressão do receptor de LDL, reduzindo ainda mais a captação de colesterol no interior das células. Os receptores de LDL são expressos, em sua maioria (70%), sobre a superfície dos hepatócitos. Em conseqüência, o fígado é primariamente responsável pela remoção das partículas de LDL da circulação.

As partículas de LDL que não são captadas por tecidos que expressam receptores de LDL podem migrar para a íntima dos vasos sangüíneos e ligar-se a proteoglicanos (Fig. 23.8). Nesses locais estão sujeitas a oxidação ou glicosilação não-enzimática. A oxidação das LDL resulta em peroxidação lipídica e pode criar intermediários de aldeído reativos, que fragmentam a apoB100. A LDL modificada é internalizada por **receptores de depuração** (por exemplo, SR-A), que são expressos predominantemente por células fagocíticas mononucleares. Ao contrário do receptor de LDL, os receptores de depuração não são infra-regulados quando as células fagocíticas começam a acumular colesterol. Em conseqüência, o acúmulo contínuo de LDL oxidadas nos macrófagos pode levar à formação de **células espumosas** (macrófagos ricos em colesterol). Essas células espumosas podem sofrer morte por apoptose ou necrose, liberando radicais livres e enzimas proteolíticas. As LDL oxidadas também produzem supra-regulação da produção de citocinas, comprometem a função endotelial e aumentam a expressão de moléculas de adesão endoteliais. Todos esses efeitos aumentam a resposta inflamatória local e promovem o desenvolvimento de aterosclerose. As células espumosas constituem um importante componente das lesões ateroscleróticas, e a morte excessiva de células espumosas pode desestabilizar as placas ateroscleróticas. Isso é atribuível, em parte, à liberação de metaloproteinases da matriz. Como a ruptura da placa constitui a principal causa de eventos cardiovasculares isquêmicos agudos, particularmente ataque cardíaco e acidente vascular cerebral, *os níveis plasmáticos elevados de LDL constituem um importante fator de risco para o desenvolvimento de aterosclerose e doença cardiovascular subseqüente*. Esta foi a razão pela qual o médico de Jake ficou preocupado ao descobrir que ele apresentava níveis circulantes muito elevados de LDL.

METABOLISMO DAS HDL E TRANSPORTE INVERSO DO COLESTEROL

Praticamente todas as células do corpo são capazes de sintetizar todo o colesterol de que necessitam. Entretanto, apenas o fígado tem a capacidade de eliminar o colesterol através da secreção de colesterol não-esterificado na bile ou conversão do colesterol em ácidos biliares. Conforme assinalado anteriormente, as HDL atuam como reservatório de apolipoproteínas intercambiáveis para o metabolismo das lipoproteínas que contêm apoB. As HDL também desempenham um papel essencial na homeostasia do colesterol, visto que removem o excesso de colesterol das células e o transportam no plasma até o fígado. Esse processo é freqüentemente denominado **transporte inverso do colesterol** (Fig. 23.9A). As principais apolipoproteínas das HDL são a apoAI e a apoAII. A apoAI, o principal determinante estrutural das HDL, participa na formação e na interação da partícula

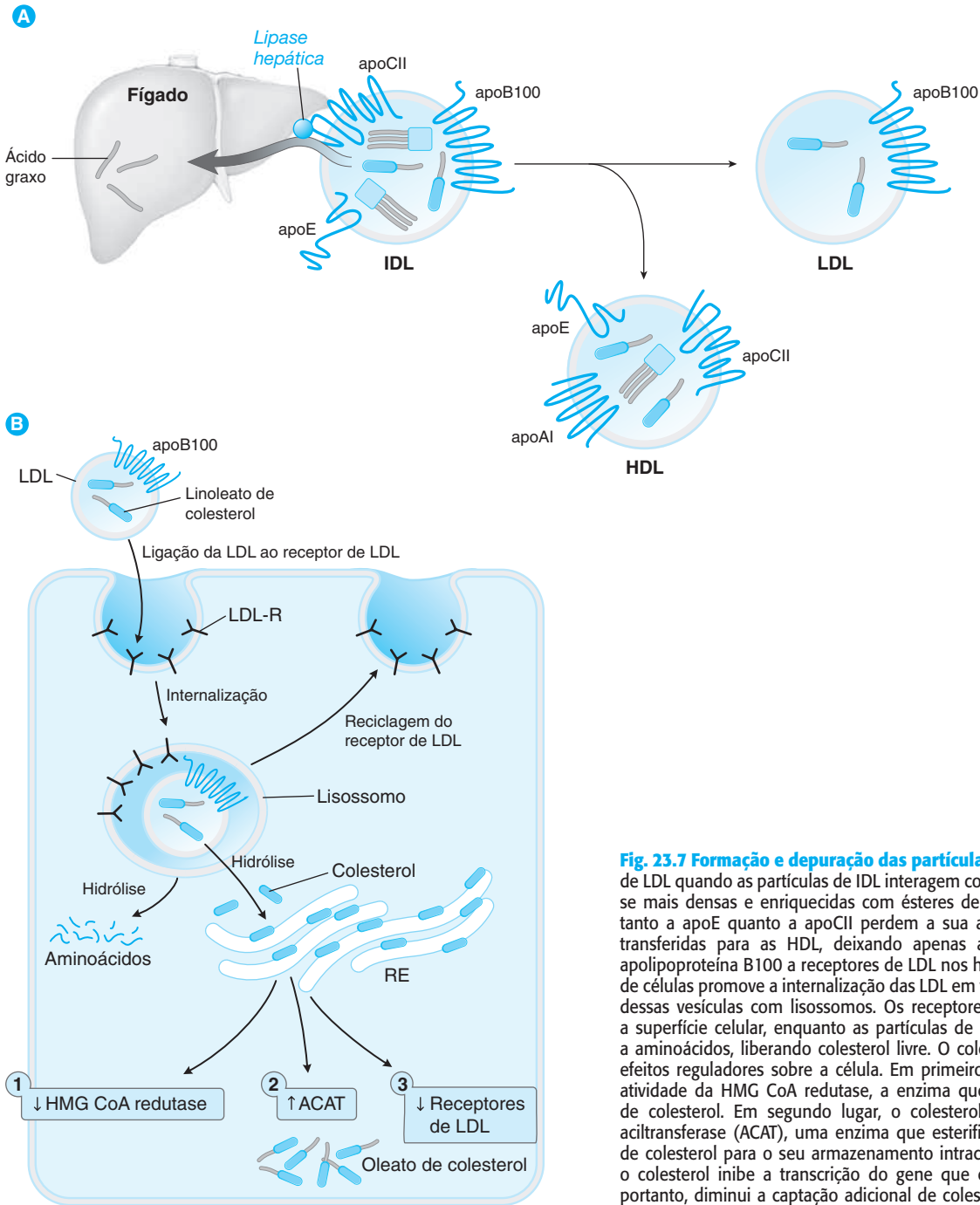



Fig. 23.7 Formação e depuração das partículas de LDL. A. Ocorre formação de LDL quando as partículas de IDL interagem com a lipase hepática, tornando-se mais densas e enriquecidas com ésteres de colesterol. Em conseqüência, tanto a apoE quanto a apoCII perdem a sua afinidade pela partícula e são transferidas para as HDL, deixando apenas a apoB100. **B.** A ligação da apolipoproteína B100 a receptores de LDL nos hepatócitos ou em outros tipos de células promove a internalização das LDL em vesículas endocitóticas e fusão dessas vesículas com lisossomos. Os receptores de LDL são reciclados para a superfície celular, enquanto as partículas de lipoproteínas são hidrolisadas a aminoácidos, liberando colesterol livre. O colesterol intracelular possui três efeitos reguladores sobre a célula. Em primeiro lugar, o colesterol diminui a atividade da HMG CoA redutase, a enzima que limita a taxa da biossíntese de colesterol. Em segundo lugar, o colesterol ativa a acetil-CoA:colesterol aciltransferase (ACAT), uma enzima que esterifica o colesterol livre a ésteres de colesterol para o seu armazenamento intracelular ou exportação. Por fim, o colesterol inibe a transcrição do gene que codifica o receptor de LDL e, portanto, diminui a captação adicional de colesterol pela célula.

com o receptor, o **receptor de depuração da classe B, tipo I** (SR-BI). A função da apoAII ainda não está bem esclarecida.

Formação das HDL

A formação das HDL ocorre principalmente no fígado, embora o intestino delgado contribua com uma pequena porcentagem. Os eventos iniciais ocorrem quando a apoAI pobre em lipídios é secretada pelo fígado ou pelo intestino ou dissocia-se de partículas de lipoproteína no plasma. Essas moléculas de apoAI anfipáticas interagem com **ABCA1**, que se localiza na membrana sinusoidal do hepatócito ou na membrana basolateral do enterócito. A ABCA1 incorpora uma pequena quantidade de fosfolipídio da membrana e colesterol não esterificado na molécula de apoAI. A partícula resultante pequena e em forma de disco, que consiste principalmente em fosfolipídio e apolipoproteína A1, é designada como nascente ou **pré-β-HDL**, em virtude de sua migração característica em gel de agarose.

Maturação Intravascular das HDL

Como as partículas de pré-β-HDL em forma de disco são relativamente ineficientes para remover o excesso de colesterol das membranas celulares, essas partículas precisam amadurecer em partículas esféricas no plasma. A maturação das HDL decorre da atividade de duas proteínas circulantes distintas (Fig. 23.9A, B). A **lecitina:colesterol aciltransferase** (LCAT) liga-se preferencialmente à HDL em forma de disco e converte as moléculas de colesterol presentes no interior da partícula em ésteres de colesterol. Esse processo é efetuado por transesterificação de um

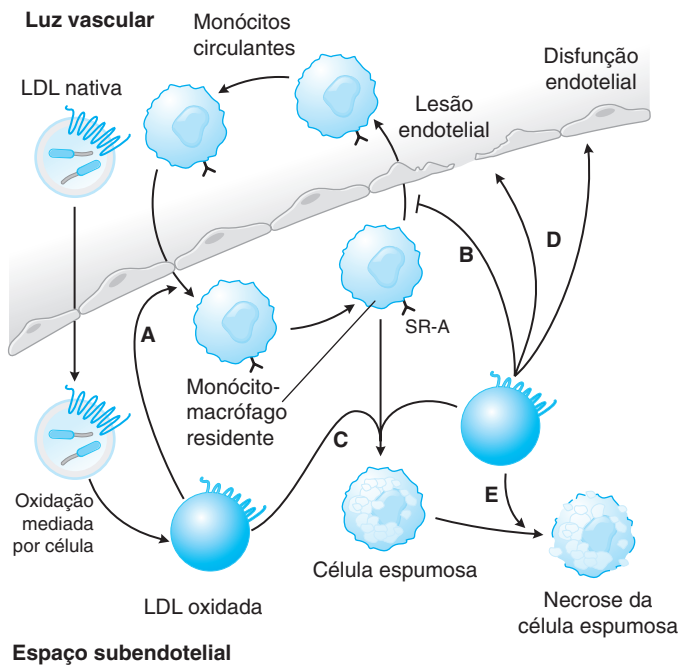



Fig. 23.8 LDL e aterosclerose. Os níveis elevados de LDL representam um importante fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose. A LDL nativa que migra para o espaço subendotelial pode sofrer transformação química a LDL oxidada através de peroxidação lipídica e fragmentação da apoB100. A LDL oxidada exerce diversos efeitos deletérios sobre a função vascular. A LDL oxidada promove a quimiotaxia dos monócitos para o espaço subendotelial **(A)** e inibe a saída dessas células do espaço **(B)**. Os monócitos-macrófagos residentes ligam-se à LDL oxidada através de um receptor de depuração (SR-A), resultando na formação de células espumosas repletas de lipídios **(C)**. A LDL oxidada pode causar diretamente lesão das células endoteliais e produzir disfunção endotelial **(D)**. A LDL oxidada também pode causar necrose das células espumosas, com liberação de numerosas enzimas proteolíticas capazes de provocar lesão da íntima **(E)**.

ácido graxo de uma molécula de fosfatidilcolina na superfície da HDL ao grupo hidroxila de uma molécula de colesterol. A reação também forma uma molécula de lisofosfatidilcolina, que se dissocia da partícula e liga-se à albumina sérica. Por serem altamente insolúveis, os ésteres de colesterol migram para o cerne da partícula de HDL. O desenvolvimento de um cerne hidrofóbico transforma a pré-β-HDL em uma partícula de α-HDL esférica.

A segunda proteína importante que contribui para a maturação das HDL no plasma é a **proteína de transferência de fosfolipídios** (PLTP). A PLTP transfere fosfolipídios do revestimento superficial das partículas remanescentes contendo apoB para o revestimento superficial das HDL. Durante a lipólise mediada pela LPL das lipoproteínas contendo apoB, as partículas tornam-se menores à medida que os triglicerídios vão sendo removidos do cerne. Em conseqüência, ocorre um excesso relativo de fosfolipídios na superfície da partícula. Como esses fosfolipídios são altamente insolúveis e são incapazes por si sós de dissociar-se de uma partícula, a PLTP remove os lipídios em excesso e, dessa maneira, mantém a concentração superficial apropriada para o cerne cujo volume está diminuindo. Através da transferência de fosfolipídios para a superfície das HDL, a PLTP também substitui as moléculas que são consumidas pela reação da LCAT, permitindo que o cerne da HDL continue aumentando.

Efluxo do Colesterol das Células Mediado pelas HDL

O efluxo celular de colesterol constitui o mecanismo pelo qual as moléculas de colesterol insolúveis em excesso são removidas das células. Esse mecanismo ocorre quando o colesterol não esterificado é transferido da membrana plasmática da célula para uma partícula de HDL. O mecanismo de efluxo de colesterol varia, dependendo do tipo de célula e do tipo de partícula de HDL. As partículas de pré-β-HDL pobres em lipídios podem promover o efluxo de colesterol através de sua interação com a ABCA1. Esse processo não apenas é importante para a formação das HDL pelo fígado, mas também constitui um mecanismo para remover o excesso de colesterol das células no espaço subendotelial e para proteger os macrófagos da citotoxicidade induzida pelo colesterol. As HDL esféricas estimulam com muita eficiência o efluxo de colesterol através de vários mecanismos distintos. Em primeiro lugar, a interação da apoAI na HDL com o SR-BI na membrana plasmática promove o efluxo de colesterol. Em segundo lugar, os macrófagos expressam não apenas ABCA1 e SR-BI, mas também ABCG1, que também medeia o efluxo de colesterol para as HDL esféricas. Por fim, as partículas de HDL esféricas podem promover o efluxo de colesterol na ausência de ligação a uma proteína de superfície celular específica. Embora o colesterol tenha uma solubilidade monomérica muito baixa, ele pode dissociar-se em quantidades apreciáveis e percorrer curtas distâncias no plasma até alcançar partículas aceptoras enriquecidas com fosfolipídios em sua superfície. Do ponto de vista quantitativo, *o efluxo para partículas de HDL esféricas responde pela maior parte da remoção do excesso de colesterol das células*. Essa capacidade das HDL de remover o colesterol celular é potencializada pelas atividades da LCAT e da PLTP, que impedem a saturação do revestimento superficial da partícula com colesterol.

Aporte do Colesterol HDL ao Fígado

Quando as partículas de HDL maduras circulam para o fígado, elas interagem com o SR-BI, o principal receptor de HDL (Fig. 23.9A). O SR-BI é altamente expresso nas membranas plasmáticas sinusoidais dos hepatócitos. Ao contrário da sua ação na maioria das células não-hepáticas, onde o SR-BI medeia o *efluxo* de colesterol em excesso da membrana, o SR-BI promove a *captação* seletiva de lipídios. Nesse processo, o colesterol e os ésteres de colesterol das partículas de HDL são captados no hepatócito, na ausência de captação de apolipoproteínas. Durante a captação seletiva de lipídios mediada pelo SR-BI, ocorre liberação de apoAI, que participa na formação da pré-β-HDL. O "tempo de sobrevida" de uma partícula de HDL é de 2 a 5 dias, sugerindo que cada molécula de apoAI pode participar em muitos ciclos de transporte inverso do colesterol. Entre os tecidos não-hepáticos que expressam altos níveis de SR-BI, destacam-se as glândulas supra-renais e as gônadas, refletindo, presumivelmente, a necessidade de colesterol desses órgãos para o processo da esteroidogênese.

O aporte de colesterol de tecidos extra-hepáticos ao fígado é otimizado por duas outras proteínas: a **proteína de transferência de ésteres de colesterol** (CETP) e a lipase hepática. A CETP é uma proteína plasmática que transfere ésteres de colesterol das HDL esféricas maduras para os cernes das lipoproteínas remanescentes, em troca de uma molécula de triglicerídio, que é inserida no cerne da partícula de HDL (Fig. 23.9B). Esse processo permite ao organismo utilizar partículas remanescentes que completaram a sua função de transporte de triglicerídios para o propósito de transportar colesterol ao fígado. A remoção de moléculas de ésteres de colesterol das HDL parece ter duas funções. Em primeiro lugar, aumenta ainda mais a capacidade das HDL de captar moléculas adicionais de colesterol das células. Em segundo lugar, torna o processo de captação seletiva pelo SR-BI mais eficiente. Isso se deve ao fato de que a hidró-

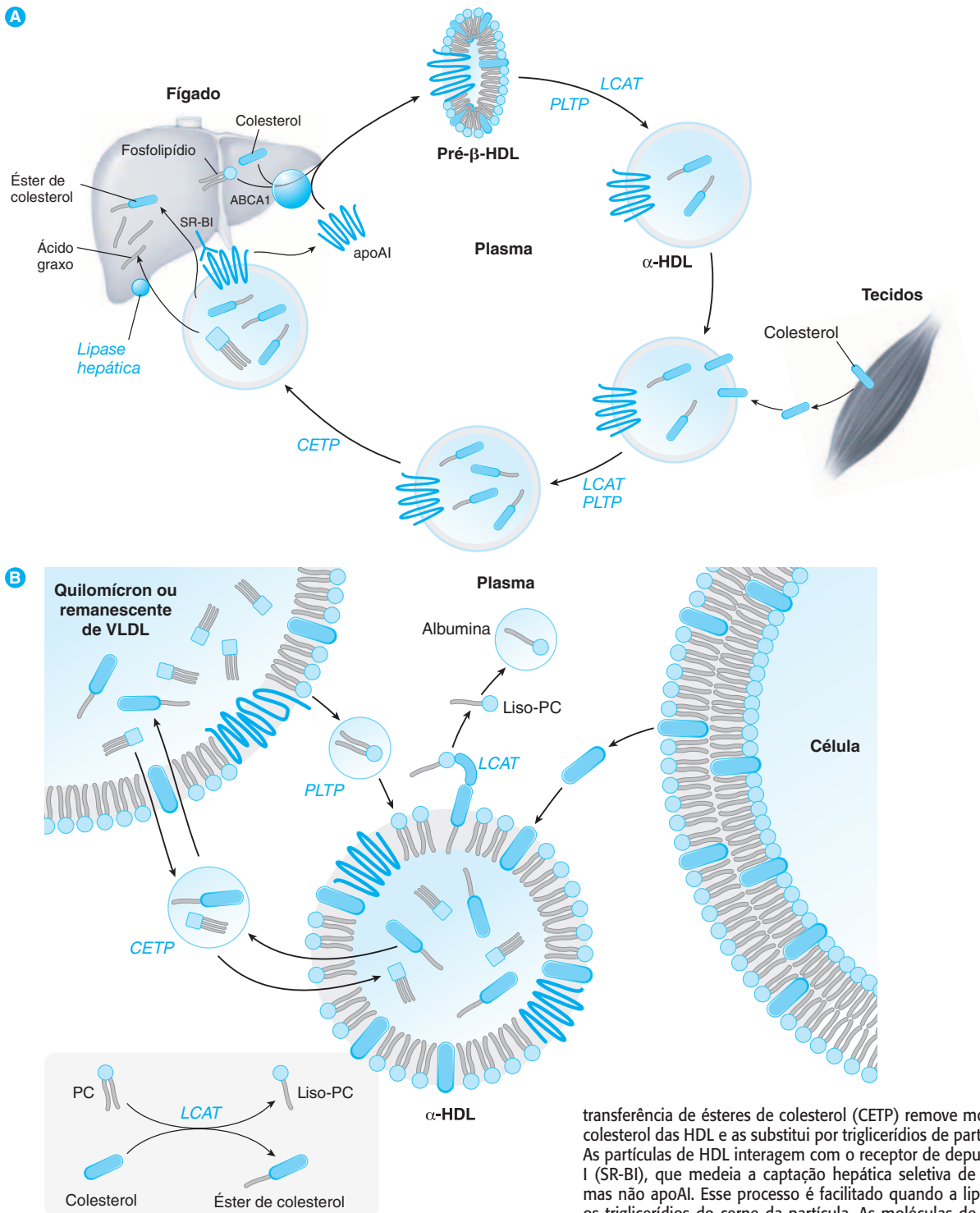



Fig. 23.9 Transporte inverso do colesterol. A. O processo de transporte inverso do colesterol começa quando a apoAI é secretada pelo fígado. A apoAI interage com a proteína-cassete de ligação ao ATP AI (ABCA1, *ATP binding cassette protein*), que incorpora uma pequena quantidade de fosfolipídio e de colesterol não esterificado das membranas plasmáticas dos hepatócitos para formar uma partícula de pré-β-HDL de forma discóide. Em virtude da atividade da lecitina colesterol:aciltransferase (LCAT) no plasma, as partículas de pré-β-HDL amadurecem, formando α-HDL esférica. As partículas de α-HDL esféricas atuam para aceitar o excesso de colesterol não esterificado das membranas plasmáticas das células em uma ampla variedade de tecidos. O colesterol não esterificado é transferido da célula para partículas de HDL adjacentes por difusão através do plasma. Conforme explicado no painel B, a LCAT e a proteína de transferência de fosfolipídios (PLTP) aumentam a capacidade de aceitação de moléculas de colesterol não esterificado das células pelas HDL, permitindo a expansão do cerne e do revestimento superficial da partícula. A proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) remove moléculas de ésteres de colesterol das HDL e as substitui por triglicerídios de partículas remanescentes. As partículas de HDL interagem com o receptor de depuração da classe B tipo I (SR-BI), que medeia a captação hepática seletiva de ésteres de colesterol, mas não apoAI. Esse processo é facilitado quando a lipase hepática hidrolisa os triglicerídios do cerne da partícula. As moléculas de apoAI remanescentes podem começar novamente o ciclo de transporte inverso do colesterol. **B.** A LCAT, a PLTP e a CETP promovem a remoção do excesso de colesterol das membranas plasmáticas das células. A LCAT remove um ácido graxo de uma molécula de fosfatidilcolina no revestimento superficial da α-HDL (ou da pré-β-HDL) e esterifica uma molécula de colesterol não esterificado sobre a superfície da partícula. A lisofosfatidilcolina (liso-PC) resultante liga-se à albumina no plasma, enquanto o éster de colesterol migra espontaneamente para o cerne da partícula de lipoproteína. As moléculas de colesterol não esterificado que são consumidas pela LCAT são substituídas por colesterol não esterificado das células. Os fosfolipídios das HDL que são consumidos pela ação da LCAT são substituídos com o excesso de fosfolipídios das partículas remanescentes pela atividade da PLTP. Conforme descrito no painel A, a CETP aumenta a eficiência de transferência do colesterol para o fígado ao transportar moléculas de éster de colesterol das α-HDL para remanescentes de VLDL em troca de triglicerídios. Ao contrário dos fosfolipídios, dos triglicerídios e dos ésteres de colesterol, o colesterol não esterificado e a liso-PC movem-se por difusão através do plasma.

lise de triglicerídios pela lipase hepática sobre a superfície dos hepatócitos facilita a atividade do SR-BI (Fig. 23.9A).

O processo global pelo qual a HDL remove o colesterol dos macrófagos e de outros tecidos extra-hepáticos, devolvendo-o ao fígado, é comumente designado como **transporte inverso do colesterol**. O conceito de que o aumento das concentrações plasmáticas de colesterol HDL pode refletir uma taxa aumentada de transporte inverso do colesterol fornece uma explicação possível para a relação inversa observada entre os níveis plasmáticos de HDL e o risco de doença cardiovascular. As partículas de HDL também exercem efeitos benéficos diretos sobre o tecido vascular, incluindo aumento das atividades enzimáticas antioxidantes, que inibem a oxidação das LDL. A HDL também inibe a expressão de mediadores da inflamação (por exemplo, molécula de adesão intercelular [ICAM] e molécula de adesão da célula vascular [VCAM]) pelas células vasculares. A maior compreensão do metabolismo das HDL poderá levar ao desenvolvimento de novos alvos bioquímicos para aumentar o transporte inverso de colesterol, a fim de retardar ou até mesmo reverter a progressão da aterosclerose.

SECREÇÃO BILIAR DE LIPÍDIOS

Uma vez transferido ao fígado pelo processo de transporte inverso do colesterol, o colesterol é eliminado por secreção biliar. Ocorre uma etapa-chave essencial quando uma fração do colesterol é convertida em ácidos biliares (Fig. 23.10A). A **colesterol 7α-hidroxilase** (CYP7A1), uma enzima apenas expressa nos hepatócitos, catalisa a etapa de limitação da taxa do catabolismo do colesterol a ácidos biliares. Ao contrário do colesterol, os ácidos biliares são altamente hidrossolúveis. Além disso, os ácidos biliares são detergentes biológicos que promovem a formação de micelas (Fig. 23.10B). Esses agregados macromoleculares, que são ricos em lipídios derivados das membranas dos hepatócitos, solubilizam o colesterol na bile para o seu transporte do fígado até o intestino delgado. Dessa maneira, as micelas atuam como contraparte funcional das partículas de HDL no plasma.

A formação da bile começa quando os ácidos biliares são bombeados na bile pela ação de uma bomba de transporte de membrana canalicular, conhecida como ABCB11 (Fig. 23.10B). Por sua vez, esses ácidos biliares estimulam a secreção biliar de fosfolipídios e de colesterol. A secreção de fosfolipídios e de colesterol é mediada por dois transportadores adicionais: a ABCB4 para os fosfolipídios e um heterodímero de ABCG5 e ABCG8 para o colesterol. São secretadas grandes quantidades de ácidos biliares, de fosfolipídios e de colesterol na bile, numa taxa aproximada de 24, 11 e 1,2 gramas por dia, respectivamente. Os lipídios biliares são armazenados na vesícula biliar durante o jejum. O estímulo de uma refeição gordurosa determina a contração da vesícula biliar, que libera seu conteúdo no intestino delgado. Conforme descrito anteriormente, a bile facilita a digestão e a absorção das gorduras, além de promover a eliminação do colesterol endógeno.

EQUILÍBRIO DO COLESTEROL

Como o colesterol é convertido pelo fígado em ácidos biliares e secretado em sua forma não-modificada na bile, o equilíbrio global do colesterol depende do processamento do colesterol e dos ácidos biliares. A maioria das moléculas de ácidos biliares não é perdida nas fezes após a sua participação no transporte de colesterol e na digestão das gorduras; com efeito, essas moléculas são captadas e recicladas por proteínas de transporte de alta afinidade no íleo distal. Os ácidos biliares penetram na circulação porta e são transportados de volta ao fígado, onde são depurados do sangue pelos hepatócitos, com alta eficiência de primeira passagem. A seguir, os ácidos biliares são novamente secretados na bile. Esse processo de reciclagem dos ácidos biliares entre o fígado e o intestino é conhecido como **circulação êntero-hepática**.

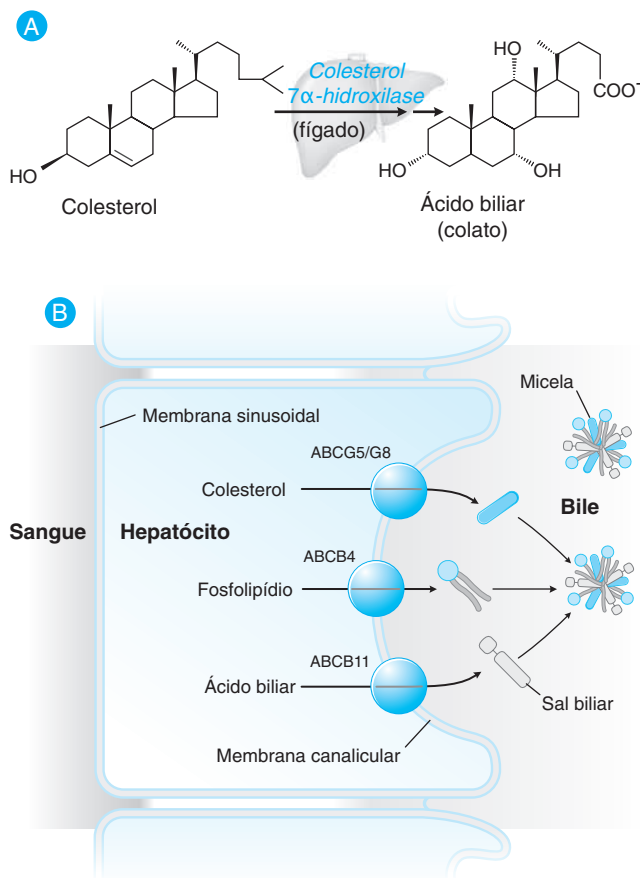



Fig. 23.10 Secreção biliar de lipídios. A. No interior dos hepatócitos, parte do colesterol é convertida em ácidos biliares. Esse processo tem a sua taxa limitada pela colesterol 7α-hidroxilase, que é expressa apenas nos hepatócitos. O colato é o sal biliar mais abundante sintetizado pelo fígado humano. **B.** No interior das membranas canaliculares (apicais), uma bomba dependente de ATP, ABCB11, impulsiona a secreção de ácidos biliares pela célula contra um gradiente de concentração. A seguir, os ácidos biliares estimulam as atividades de duas outras proteínas: a ABCB4 e um heterodímero de ABCG5 e ABCG8 (ABCG5/G8), que secretam fosfolipídios e colesterol, respectivamente, na bile. As interações entre ácidos biliares, fosfolipídios e colesterol na bile resultam na formação de micelas.

A circulação êntero-hepática é altamente eficiente, de modo que <5% dos ácidos biliares secretados são perdidos nas fezes. Entretanto, como os ácidos biliares são secretados em quantidades muito grandes, a pequena perda fracional de ácidos biliares atinge cerca de 0,4 grama por dia. Tendo em vista que o colesterol é o substrato para a síntese de ácidos biliares, os ácidos biliares fecais representam uma fonte de perda de colesterol do corpo. Os receptores de hormônios nucleares sensíveis, presentes no fígado, são capazes de detectar a taxa de perda de ácidos biliares nas fezes. Esses receptores regulam rigorosamente a transcrição dos genes de síntese de ácidos biliares. Em conseqüência, o fígado sintetiza precisamente a quantidade de ácidos biliares suficiente para repor as perdas nas fezes.

Além da secreção diária de 1,2 grama de colesterol na bile, a dieta norte-americana média contribui com aproximadamente 0,4 grama por dia para o colesterol intestinal. Por conseguinte, o colesterol dietético representa apenas uma pequena fração (25%)

do colesterol total (isto é, biliar e dietético) que passa pelo intestino. O grau de absorção do colesterol intestinal parece ser regulado geneticamente. Cada indivíduo absorve uma porcentagem fixa de colesterol intestinal. Na população, a porcentagem varia de apenas 20 a mais de 80. Por exemplo, quando um indivíduo médio absorve 50% do colesterol intestinal, isso corresponde a metade de 1,6 grama (isto é, 1,2 grama de colesterol biliar mais 0,4 grama de colesterol dietético), e ocorrerá perda da outra metade (0,8 grama) nas fezes. Juntamente com uma perda de 0,4 grama de colesterol por dia na forma de ácidos biliares fecais, isso resulta em perda de colesterol total no corpo de 1,2 grama por dia. Considerando-se a absorção intestinal do colesterol dietético e a reabsorção do colesterol biliar, a síntese de colesterol corporal total é de 0,8 grama por dia (isto é, síntese de colesterol = perda fecal de colesterol mais ácidos biliares – aporte dietético de colesterol). Por conseguinte, a quantidade de síntese de colesterol endógeno é cerca de duas vezes maior do que a quantidade consumida numa dieta média.

FISIOPATOLOGIA

Numerosos estudos demonstraram a existência de uma associação definitiva entre as concentrações plasmáticas elevadas de lipídios e o risco de doença cardiovascular. O risco aumentado de mortalidade cardiovascular está mais estreitamente ligado a níveis elevados de colesterol LDL e níveis diminuídos de colesterol HDL. Além disso, a hipertrigliceridemia representa um fator de risco independente. O risco torna-se ainda maior quando a hipertrigliceridemia está associada a baixas concentrações de colesterol HDL, mesmo se as concentrações de colesterol LDL estiverem normais. Do ponto de vista clínico, as lipidemias podem ser divididas em hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia mista e distúrbios do metabolismo das HDL (Quadro 23.2).

São reconhecidas numerosas causas de hiperlipidemia, incluindo doenças monogênicas bem definidas e as contribui-

QUADRO 23.2 Causas Genéticas de Dislipidemia

DOENÇA	PERFIL DE LIPÍDIOS CARACTERÍSTICO	PREVALÊNCIA ESTIMADA	ETIOLOGIA
Hipercolesterolemia Primária			
Hipercolesterolemia familiar	↑↑ LDL	1:500 (heterozigoto) 1:1 milhão (homozigoto)	↓ ou ausência de expressão de receptores de LDL funcional
Hipercolesterolemia autossômica recessiva	↑↑ LDL	Muito rara	Proteína adaptadora (ARH) defeituosa, que impede a internalização do receptor de LDL
Deficiência familiar de apoB100	↑ LDL	1:1.000	↓ Ligação da apoB100 ao receptor de LDL
Hipercolesterolemia poligênica	↑ Colesterol	Comum	Desconhecida; variantes em genes do metabolismo dos lipídios que aumentam a suscetibilidade à dieta
Hipertrigliceridemia Primária			
Hipertrigliceridemia familiar	↑ TG, ↑ VLDL, ↓ HDL	Comum	Produção excessiva e comprometimento do catabolismo das VLDL ricas em triglicerídios
Deficiência familiar de lipase de lipoproteína	↑↑ TG	1:1 milhão	Defeito na lipase de lipoproteína
Deficiência de apoCII	↑↑ TG	1:1 milhão	Defeito na apoCII
Hiperlipidemia Mista			
Hiperlipidemia combinada familiar	↑ LDL, ↑ TG, algumas vezes ↓ HDL	1:100	Desconhecida; herança dominante
Disbetalipoproteinemia familiar	↑ Colesterol, ↑ TG, ↓ LDL, ↑ remanescentes	1:10.000	Herança da isoforma apoE2
Distúrbios do Metabolismo das HDL			
HDL poligênica baixa	↓ HDL	Comum	Sobrepeso, diabetes, falta de atividade física, dieta rica em carboidratos
Hipoalfalipoproteinemia familiar	↓ HDL	1:400	Desconhecida; herança dominante
Deficiência familiar de apoAI	↓ HDL	Rara	Deficiência de apoAI
Doença de Tangier	↓↓ HDL	Rara	Defeito de ABCA1
Deficiência de LCAT	↓ HDL	Rara	Deficiência de LCAT
Doença de Fisheye	↓ HDL	Rara	Baixa atividade da LCAT
Deficiência de CETP	↑ HDL	Rara	Deficiência de CETP

As dislipidemias podem ser classificadas com base no aumento do colesterol plasmático, aumento dos triglicerídios, elevação do colesterol e dos triglicerídios ou distúrbios no metabolismo das HDL. Na atualidade, a genética das causas comuns de dislipidemia é, em grande parte, desconhecida e pode ser atribuída a fatores de risco poligênicos ou a suscetibilidades genéticas desconhecidas à dieta e ao estilo de vida.

ções de polimorfismos genéticos, bem como interações menos definidas entre genes e o ambiente. Para muitos indivíduos, a elevação dos níveis de colesterol pode representar a conseqüência de uma dieta rica em gordura saturada e colesterol, superposta a um perfil genético suscetível. Esta seção irá descrever as principais predisposições genéticas para a hiperlipidemia. Segue-se uma discussão geral e sucinta das causas secundárias de hiperlipidemia. É importante reconhecer que a decisão em tratar indivíduos com níveis elevados de colesterol baseia-se em estimativas do risco de doença cardiovascular. A prática clínica atual não incorpora as causas genéticas de hiperlipidemia nesses cálculos. Com uma melhor compreensão das predisposições genéticas comuns à dislipidemia e as contribuições dessas predisposições à doença cardiovascular, o tratamento para redução dos lipídios poderá ser, algum dia, individualizado para suscetibilidades genéticas individuais.

HIPERCOLESTEROLEMIA

A hipercolesterolemia primária caracteriza-se por níveis plasmáticos elevados de colesterol total e colesterol LDL, com níveis normais de triglicerídios. As causas da hipercolesterolemia primária consistem em hipercolesterolemia familiar, deficiência familiar de apoB100 e, com mais freqüência, hipercolesterolemia poligênica.

A hipercolesterolemia familiar (HF) é uma doença autossômica dominante caracterizada por defeitos no receptor de LDL. As mutações no gene que codifica o receptor de LDL resultam em um de quatro defeitos moleculares: ausência de síntese de receptores, incapacidade de alcançar a membrana plasmática, ligação deficiente das LDL e incapacidade de internalizar partículas de LDL ligadas. Os indivíduos heterozigotos (1 em 500 nos Estados Unidos) apresentam concentrações plasmáticas elevadas de colesterol total desde o nascimento, com níveis no adulto que atingem, em média, de 275 a 500 mg/dL (normal, <200 mg/dL). As manifestações clínicas consistem em xantomas tendíneos (causados pelo acúmulo intracelular e extracelular de colesterol) e arco corneano (depósito de colesterol na córnea). A HF homozigótica é um distúrbio muito mais grave, porém raro (1 em 1 milhão nos Estados Unidos), que se caracteriza pela ausência de receptores de LDL funcionais. Isso resulta em concentrações plasmáticas muito elevadas de colesterol (700 a 1.200 mg/dL) e em doença cardiovascular, que se manifesta clinicamente antes dos 20 anos de idade. Os heterozigotos para a HF respondem de modo satisfatório às estatinas e a outros fármacos que reduzem as LDL através da supra-regulação da densidade de receptores de LDL sobre a superfície celular. No caso apresentado na introdução, Jake é mais provavelmente heterozigoto para a HF. Como os homozigotos carecem de receptores de LDL funcionais, o único tratamento efetivo consiste em plasmaférese, com imunoadsorção das partículas de LDL. Mais recentemente, foi descrita uma forma autossômica recessiva de hipercolesterolemia em que uma proteína adaptadora molecular defeituosa, que participa na internalização dos receptores de LDL na célula, determina um fenótipo semelhante ao da HF.

O defeito familiar da apoB100 é um traço autossômico dominante em que mutações na proteína apoB100 levam a uma afinidade diminuída das partículas de LDL pelos receptores de LDL. Devido ao catabolismo diminuído das LDL, as concentrações de colesterol no defeito familiar da apoB100 podem ser semelhantes àquelas de pacientes com HF. Esses indivíduos respondem de modo satisfatório ao tratamento com uma estatina e niacina.

A hipercolesterolemia poligênica é um termo geral utilizado para incluir a maioria (>85%) dos pacientes com hipercolesterolemia que não apresentam nenhuma causa genética definida para o distúrbio. A hipercolesterolemia poligênica pode resultar de interações complexas entre genes e o ambiente e/ou de múltiplas suscetibilidades genéticas não caracterizadas. Será necessária a realização de pesquisa sobre predisposição genética para hipercolesterolemia, a fim de identificar etiologias bem definidas para a maioria dos pacientes com hipercolesterolemia.

HIPERTRIGLICERIDEMIA

A hipertrigliceridemia primária caracteriza-se por concentrações plasmáticas elevadas de triglicerídios (200 a 500 mg/dL; normal, <150 mg/dL), quando medidas depois de uma noite de jejum. Foram identificadas três etiologias principais para a hipertrigliceridemia: a hipertrigliceridemia familiar de causa genética desconhecida, a deficiência familiar de lipase de lipoproteína (LPL) e a deficiência de apoCII. A hipertrigliceridemia desenvolve-se comumente com a idade, ganho de peso, obesidade e diabetes.

A hipertrigliceridemia familiar é um distúrbio autossômico dominante comum, caracterizado por hipertrigliceridemia com níveis normais de colesterol LDL. Com freqüência, o nível de colesterol HDL encontra-se reduzido. Embora o defeito subjacente seja desconhecido nesse distúrbio, foi aventada a hipótese de que o aumento na síntese hepática de triglicerídios resulta na produção acelerada de VLDL. A lipólise diminuída dos quilomícrons e das VLDL pela lipase de lipoproteína constitui outra causa. Os fibratos constituem os fármacos de escolha para a hipertrigliceridemia, embora a niacina e as estatinas possam ser adicionadas a esse esquema.

A deficiência familiar de LPL, que é transmitida de modo autossômico recessivo, é causada pela ausência de LPL ativa. Esse distúrbio pode ser diagnosticado pela determinação da atividade da lipase no plasma, após a infusão de heparina, que compete pelos sítios de ligação nas células endoteliais, desalojando as moléculas de LPL e liberando-as no plasma. Os pacientes com deficiência de LPL apresentam hipertrigliceridemia profunda, caracterizada por elevação dos quilomícrons na lactância e comprometimento da remoção das VLDL posteriormente durante a vida. Os lactentes ou os adultos jovens podem apresentar pancreatite, xantomas eruptivos, hepatomegalia e esplenomegalia, atribuível ao acúmulo de células espumosas repletas de lipídios. O tratamento consiste em dieta isenta de gordura e evitar substâncias que aumentam a produção de VLDL pelo fígado, como álcool e glicocorticóides.

A deficiência de apoCII é um distúrbio autossômico raro, cuja manifestação e tratamento assemelham-se aos da deficiência familiar de lipoproteína lipase. Pode ser diferenciada da deficiência de LPL pela demonstração de uma redução dos níveis de triglicerídios após infusão de plasma contendo apoCII normal; essa redução não é observada em pacientes com deficiência familiar de LPL.

HIPERLIPIDEMIA MISTA

Os pacientes com hiperlipidemia mista apresentam um complexo perfil de lipídios que pode consistir em níveis elevados de colesterol total, colesterol LDL e triglicerídios. Com freqüência, observa-se uma redução do colesterol HDL. As etiologias da hiperlipidemia mista incluem a **hiperlipidemia combinada familiar** (HCF) e a **disbetalipoproteinemia**.

A HCF é uma doença comum, associada a concentrações moderadamente elevadas de triglicerídios e colesterol total em jejum, porém com concentrações diminuídas de colesterol HDL. Com freqüência, esses pacientes apresentam manifestações da **síndrome metabólica**, incluindo obesidade abdominal, intolerância à glicose e hipertensão. O defeito molecular ainda está sendo investigado. As hipóteses atuais implicam uma resistência à insulina, resultando em aumento da lipólise no tecido adiposo. Os ácidos graxos liberados do tecido adiposo retornam ao fígado, onde são novamente utilizados na formação de triglicerídios. O aumento dos triglicerídios eleva a produção de partículas de VLDL, resultando em aumento das concentrações plasmáticas de lipoproteínas contendo apoB. Provavelmente, uma combinação de diversas variantes genéticas está envolvida na etiologia da HCF, e a expressão diminuída de receptores de LDL e/ou da LPL pode constituir um componente do fenótipo da HCF. A aderência rigorosa a uma modificação da dieta pode constituir uma maneira efetiva de controlar a HCF. Entretanto, o tratamento farmacológico é, com freqüência, necessário, e as estatinas são comumente utilizadas. Pode ser necessária uma terapia de combinação incluindo a adição de fibrato ou de niacina para normalizar as concentrações de triglicerídios e de colesterol LDL, bem como para aumentar o colesterol HDL.

A disbetalipoproteinemia é um distúrbio caracterizado por aumento dos quilomícrons ricos em colesterol e partículas semelhantes à IDL. Esses achados derivam do acúmulo de remanescentes de quilomícrons e de VLDL, resultando em hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. As mutações nas isoformas da apoE (E2, E3 e E4) foram implicadas na doença. Os quilomícrons e as partículas de VLDL em pacientes com o fenótipo homozigoto apoE2/apoE2 apresentam uma afinidade reduzida pelos seus receptores de lipoproteína, resultando em acúmulo de partículas remanescentes no plasma. Embora a apoE defeituosa esteja presente desde o nascimento, os sintomas geralmente só se manifestam nos homens a partir dos 30 anos e nas mulheres por ocasião da menopausa. O mecanismo subjacente a esse retardo na expressão do fenótipo não é conhecido, e podem ser necessários fatores metabólicos adicionais (por exemplo, obesidade, diabetes ou hipotireoidismo) para que o distúrbio se manifeste. A disbetalipoproteinemia pode ser controlada com uma redução na ingestão de gordura e de colesterol, juntamente com redução do peso corporal e abstinência de álcool. Além disso, a niacina e os fibratos constituem um tratamento farmacológico efetivo.

DISTÚRBIOS DO METABOLISMO DAS HDL

A presença de níveis diminuídos de colesterol HDL constitui um fator de risco independente para o desenvolvimento de aterosclerose e doença cardiovascular. Foram identificados numerosos defeitos genéticos raros no metabolismo das HDL, incluindo defeitos na apoAI, na ABCA1 e na LCAT. Cada um desses defeitos resulta em níveis diminuídos de HDL, para os quais não se dispõe, no momento atual, de nenhum tratamento efetivo.

Recentemente, variações na atividade da CETP foram caracterizadas como fonte potencialmente mais comum de variação interpessoal nos níveis de HDL. A diminuição da atividade da CETP resulta em concentrações plasmáticas elevadas de HDL, atribuíveis a uma redução na transferência de colesterol das HDL para partículas remanescentes. Embora se possa pressupor que os níveis elevados de HDL sejam cardioprotetores, isso nem sempre é observado. A atividade diminuída da CETP pode aumentar o risco de aterogênese em alguns casos, enquanto pode ser cardioprotetora em outros. São necessárias pesquisas adicionais para que se possa identificar o papel dos polimorfismos da CETP no metabolismo dos lipídios e risco de doença cardiovascular.

HIPERLIPIDEMIA SECUNDÁRIA

Além das causas genéticas de dislipidemia primária descritas anteriormente, diversos fatores secundários podem levar ao desenvolvimento de hiperlipidemia (Quadro 23.3). Por exemplo, o consumo de álcool aumenta a síntese de ácidos graxos, que são então esterificados com glicerol para formar triglicerídios. Por conseguinte, o consumo excessivo de álcool pode resultar em aumento na produção de VLDL. A hipertrigliceridemia que ocorre no diabetes melito tipo II resulta da síntese aumentada de VLDL e do catabolismo diminuído dos quilomícrons e das VLDL pela LPL. Normalmente, a insulina suprime a produção de VLDL pelo fígado, e a resistência à insulina no fígado provoca aumento na produção de VLDL. Além disso, os níveis de apoCIII estão elevados em associação com a resistência à insulina, e isso reduz o catabolismo dos quilomícrons e das partículas de VLDL. O hipotireoidismo constitui uma causa importante e comum de hiperlipidemia secundária. Deve-se proceder a uma triagem para hipotireoidismo em todo paciente com distúrbio dos lipídios.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

A decisão em tratar a dislipidemia depende, em grande parte, do risco cardiovascular calculado. Existem vários algoritmos

QUADRO 23.3 Causas Secundárias de Hiperlipidemia

HIPERTRIGLICERIDEMIA	HIPERCOLESTEROLEMIA
Diabetes melito	Hipotireoidismo
Insuficiência renal crônica	Síndrome nefrótica
Hipotireoidismo	Anorexia nervosa
Doença de armazenamento do glicogênio	Porfiria intermitente aguda
Estresse	Colestase
Sepse	Doença hepática obstrutiva
Consumo excessivo de álcool	Tratamento com corticosteróides
Lipodistrofia	Terapia com inibidores da protease
Gravidez	
Terapia de reposição estrogênica oral	
Agentes anti-hipertensivos: beta-bloqueadores, diuréticos	
Tratamento com glicocorticóides	
Terapia com inibidores da protease	
Hepatite aguda	
Lúpus eritematoso sistêmico	

Existem numerosas causas secundárias de hiperlipidemia; deve-se proceder a uma triagem para a presença desses fatores subjacentes antes de iniciar um tratamento farmacológico para uma dislipidemia.

clínicos para determinar a instituição do tratamento. Os objetivos na redução dos lipídios foram estabelecidos nas diretrizes do 2001 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III), que foram atualizadas em 2004, com base nos resultados de vários outros estudos clínicos randomizados de grande porte. Essas diretrizes fornecem níveis-alvo de LDL baseados no risco de 10 anos de morte por doença cardiovascular (Quadro 23.4). As diretrizes enfatizam que é sempre importante promover em primeiro lugar mudanças terapêuticas no estilo de vida. Essas mudanças no estilo de vida incluem redução do consumo dietético de gordura saturada e colesterol, redução do peso corporal, aumento da atividade física e, possivelmente, diminuição do estresse.

A terapia dietética bem-sucedida consegue reduzir os níveis de colesterol total em 5 a 25%, dependendo da aderência do paciente à dieta e da base metabólica responsável pelas concentrações elevadas de colesterol. Se essa abordagem não tiver sucesso ou for insuficiente para normalizar os níveis de lipídios, recomenda-se geralmente a terapia farmacológica. Dispõe-se de cinco classes de agentes para a modificação farmacológica do metabolismo dos lipídios. Três dessas classes (inibidores da síntese de colesterol, seqüestradores de ácidos biliares e inibidores da absorção de colesterol) possuem efeitos relativamente bem definidos sobre o metabolismo dos lipídios. Embora os efeitos globais das outras duas classes (fibratos e niacina) estejam bem definidos, seus mecanismos moleculares de ação são distintos e continuam sendo objeto de investigação ativa. Os inibidores da síntese de colesterol (isto é, inibidores da HMG CoA redutase, também conhecidos como *estatinas*) constituem a classe mais importante, em virtude de sua eficácia bem documentada na redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares. Entretanto, os agentes em cada uma das outras classes atuam como terapia adjuvante importante, podendo constituir os fármacos de escolha para pacientes com certas causas específicas de dislipidemia.

INIBIDORES DA SÍNTESE DE COLESTEROL

Os inibidores da HMG CoA redutase, comumente conhecidos como estatinas, inibem competitivamente a atividade da HMG CoA, a enzima que limita a taxa de síntese de colesterol. A inibição dessa enzima resulta em diminuição modesta e transitória da concentração celular de colesterol (Fig. 23.11). A diminuição da concentração de colesterol ativa uma cascata de sinalização celular que culmina na ativação da **proteína de ligação do elemento regulador de esteróis 2** (SREBP2), um fator de transcrição que supra-regula a expressão do gene que codifica o receptor de LDL. A expressão aumentada do receptor de LDL provoca aumento na captação das LDL do plasma e, conseqüentemente, diminui a concentração plasmática de colesterol LDL. Cerca de 70% dos receptores de LDL são expressos pelos hepatócitos, enquanto o restante é expresso por uma variedade de tipos de células no organismo.

Em numerosos estudos clínicos, foi constatado que as estatinas reduzem significativamente a mortalidade após um infarto do miocárdio. Essa ação é designada como **prevenção secundária**. Estudos recentes também concluíram que a redução das LDL com estatinas pode diminuir a mortalidade, mesmo na ausência de doença cardiovascular franca, constituindo a denominada **prevenção primária**. Apesar dessas reduções convincentes na porcentagem de risco em estudos clínicos de prevenção tanto secundária quanto primária, é preciso assinalar que o uso de estatinas está associado a uma maior redução de risco absoluto na prevenção secundária; a razão disso pode ser a de que os pacientes nesse grupo de tratamento apresentam maior risco absoluto de morte e, portanto, obtêm o maior benefício das estatinas. É também importante observar que as estatinas demonstraram ser efetivas na redução do risco de doença cardiovascular em pacientes de alto risco (por exemplo, pacientes diabéticos) com níveis de colesterol LDL médios ou até mesmo abaixo da média.

A magnitude da redução do colesterol LDL depende da eficácia e da dose da estatina administrada. Em geral, as estatinas reduzem as concentrações de colesterol LDL em 25 a 55%. As estatinas aumentam as concentrações de colesterol HDL em 5%, em média, e reduzem as concentrações de triglicerídios em 10 a 35%, dependendo da dose de estatina e do grau de hipertrigliceridemia. O efeito das estatinas sobre os níveis de triglicerídios é mediado pela produção diminuída de VLDL e depuração aumentada de lipoproteínas remanescentes

QUADRO 23.4 Diretrizes do Updated National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

Atualização do ATP 2004: Tratamento C-LDL por Categorias de Risco, com Base em Evidências de Estudos Clínicos Recentes

CATEGORIA DE RISCO	META DO C-LDL	INICIAR MUDANÇAS TERAPÊUTICAS NO ESTILO DE VIDA	CONSIDERAR O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO
Alto Risco: CP ou equivalentes de risco de CP (risco de 10 anos >20%)	<100 mg/dL; *meta opcional <70 mg/dL*	≥100 mg/dL	≥100 mg/dL
Risco moderadamente alto: 2 + fatores de risco (risco de 10 anos 10-20%)	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	≥130 mg/dL (considerar opções farmacológicas se 100-129 mg/dL)
Risco moderado: 2 + fatores de risco (risco de 10 anos <10%)	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	>160 mg/dL
Baixo risco: 0-1 fator de risco	<160 mg/dL	≥160 mg/dL	≥190 mg/dL (considerar opções farmacológicas se 160-189 mg/dL)

CP, coronariopatia.

Adaptado, com permissão, de Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-732. (*Diretrizes clínicas suplementares para tratamento de redução do colesterol com metas mais baixas de colesterol LDL para pacientes de alto risco.)*

Mais informações sobre diretrizes de manejo dos lipídios e detalhes sobre o cálculo de risco cardiovascular disponíveis em: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/.

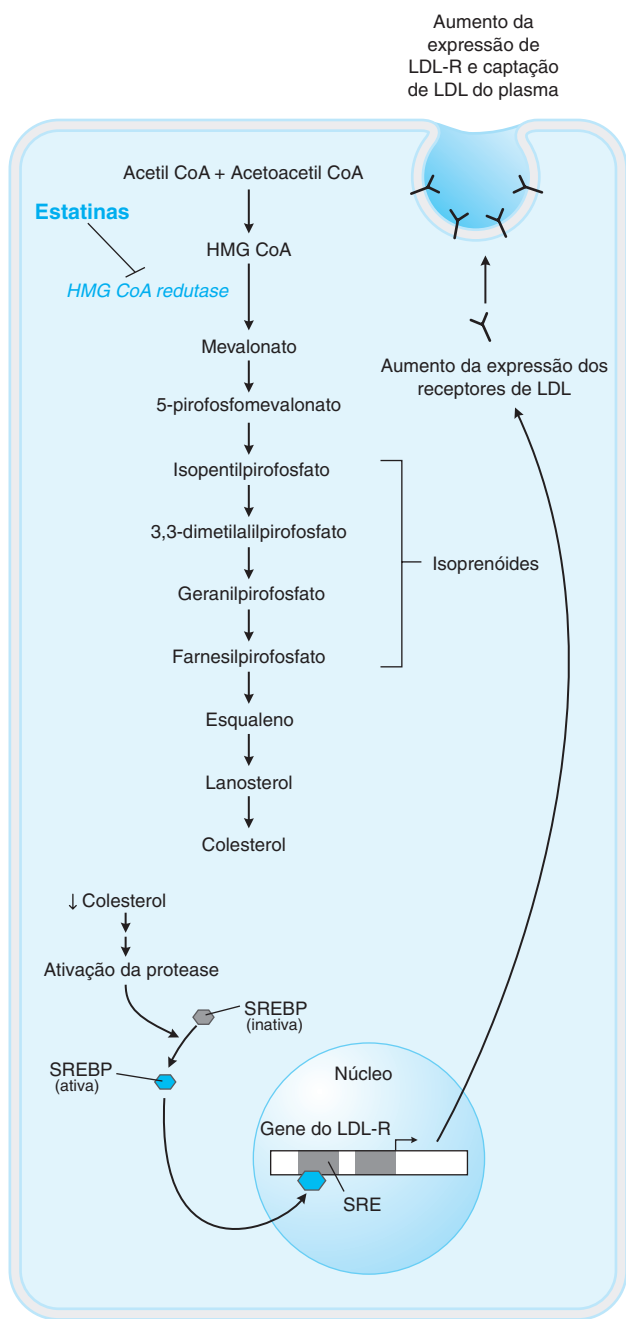



Fig. 23.11 Mecanismo de redução das LDL pelas estatinas. As estatinas inibem competitivamente a HMG CoA redutase, a enzima que catalisa a etapa que limita a taxa de biossíntese de colesterol. A diminuição das concentrações celulares de colesterol leva à ativação da protease e clivagem da proteína de ligação do elemento regulador de esteróis (SREBP), que é um fator de transcrição normalmente encontrado no citoplasma. A SREBP clivada difunde-se para o núcleo, onde se liga a elementos de resposta de esteróis (SRE), resultando em supra-regulação da transcrição do gene do receptor de LDL. Isso leva a um aumento na expressão celular dos receptores de LDL, promovendo a captação de partículas de LDL e resultando em diminuição das concentrações de colesterol LDL no plasma.

pelo fígado. A relação dose-resposta das estatinas não é linear: observa-se um maior efeito com a dose inicial. Cada aumento subseqüente em dobro na dose produz, em média, uma redução adicional de 6% nos níveis de LDL. Essa redução é algumas vezes designada como "regra dos 6".

Além de reduzir as concentrações de colesterol LDL, as estatinas possuem várias outras conseqüências farmacológicas. Essas conseqüências são designadas, em seu conjunto, como *efeitos pleiotrópicos das estatinas*, que incluem reversão da disfunção endotelial, diminuição da coagulação, redução da inflamação e melhora da estabilidade das placas ateroscleróticas. Como evidência de reversão da disfunção endotelial, observa-se uma melhora na resposta vasodilatadora do endotélio ao NO após a administração de estatina. A melhora da vasodilatação pode ajudar a prevenir a isquemia. Observa-se também uma diminuição na ativação da protrombina e na produção do fator tecidual das células endoteliais durante o tratamento com estatina. Como a formação de trombo está na raiz da maioria das síndromes coronarianas agudas, sua redução pode contribuir para o benefício das estatinas em termos de sobrevida. A terapia com estatina está associada a uma diminuição dos reagentes de fase aguda, fornecendo evidências de redução da inflamação. Os reagentes de fase aguda são proteínas plasmáticas que aumentam durante os estados de inflamação e que podem desempenhar um papel na desestabilização das placas ateroscleróticas. O reagente de fase aguda mais bem caracterizado é a **proteína C reativa**. Por fim, a estabilidade das placas aumenta durante o tratamento com estatinas, visto que o revestimento fibroso sobre a placa rica em lipídios torna-se mais espesso. Esse efeito pode ser atribuível a uma diminuição da infiltração de macrófagos e inibição da proliferação do músculo liso vascular. É importante ressaltar que muitos desses efeitos pleiotrópicos das estatinas só foram demonstrados *in vitro* ou em modelos animais, sendo a sua relevância incerta nos seres humanos. Além disso, a análise dos dados clínicos revela que a redução da morbidade e da mortalidade cardiovasculares em decorrência do uso de estatinas pode ser primariamente atribuída a uma diminuição nas concentrações plasmáticas de colesterol LDL.

Na atualidade, seis estatinas — **lovastatina**, **pravastatina**, **sinvastatina**, **fluvastatina**, **atorvastatina** e **rosuvastatina** — estão aprovadas para uso na hipercolesterolemia e na dislipidemia mista. São consideradas como terapia de primeira linha para níveis aumentados de LDL, e numerosos estudos clínicos demonstraram que as estatinas diminuem tanto a mortalidade cardiovascular quanto a taxa de mortalidade total. Esses fármacos também reduzem o acidente vascular cerebral. Acredita-se que todas as estatinas atuam através do mesmo mecanismo. As principais diferenças são atribuíveis à potência e aos parâmetros farmacocinéticos. Entre as estatinas, a fluvastatina é a menos potente, enquanto a atorvastatina e a rosuvastatina são as mais potentes. Além de sua capacidade de reduzir as concentrações de colesterol LDL, a importância clínica dessas diferenças de potência ainda não foi estabelecida. As diferenças farmacocinéticas entre as estatinas resultam do metabolismo diferencial do citocromo P450. A lovastatina, a sinvastatina e a atorvastatina são metabolizadas pela 3A4 do citocromo P450, enquanto a fluvastatina é metabolizada por outras vias mediadas pelo citocromo P450. A pravastatina e a rosuvastatina não são metabolizadas através da via do citocromo P450. Conforme explicado adiante, as vias de metabolismo das estatinas possuem importantes implicações nas interações medicamentosas.

Em geral, as estatinas são bem toleradas; a incidência de efeitos adversos é mais baixa com as estatinas do que com qualquer uma das outras classes de fármacos que reduzem os lipídios. O principal efeito adverso consiste em miopatia e/ou miosite com rabdomiólise. Trata-se de uma complicação muito rara, que ocorre primariamente com altas doses de estatinas. Com doses intermediárias e baixas das estatinas menos potentes (por exemplo, pravastatina ou sinvastatina), foi constatada a ocorrência de mialgia e miopatia com taxas comparáveis ao pla-

cebo em estudos clínicos envolvendo cerca de 20.000 pacientes. Por conseguinte, os níveis plasmáticos de creatinocinase (um marcador de lesão muscular) não são úteis para a monitoração rotineira de pacientes tratados com estatinas. As estatinas de alta potência também podem causar elevações nos níveis séricos de transaminases (isto é, alanina transaminase [ALT] e aspartato transaminase [AST]). Essas elevações raramente indicam hepatotoxicidade e refletem, com mais probabilidade, uma resposta adaptativa do fígado a alterações na homeostasia do colesterol.

Se uma estatina como único medicamento não for suficiente para baixar os níveis de LDL para valores-alvo, a estatina pode ser utilizada efetivamente em associação com outros fármacos. A combinação de uma estatina com um seqüestrador de ácido biliar ou com um inibidor da absorção de colesterol resulta em diminuição aditiva das LDL e não está associada a interações medicamentosas significativas. A combinação de niacina e de uma estatina pode ser muito útil para pacientes com níveis elevados de colesterol LDL e baixos níveis de colesterol HDL. Entretanto, como a co-administração de niacina e de uma estatina aumenta ligeiramente o risco de miopatia, é preciso monitorar cuidadosamente esse efeito adverso potencial. Foi também relatada a eficácia dos fibratos e das estatinas em associação. Todavia, como certos fibratos inibem a glicuronidação das estatinas e, portanto, diminuem a sua depuração, esses agentes podem elevar as concentrações plasmáticas de estatinas e aumentar o risco de rabdomiólise. Esse efeito, que foi documentado com o **genfibrosil**, não ocorre com o **fenofibrato**. Por fim, em pacientes que necessitam de redução dos níveis de LDL e que estão fazendo uso de fármacos metabolizados pelo citocromo P450 — como certos antibióticos, agentes imunossupressores e inibidores da protease (ver Cap. 4) — é preferível administrar uma estatina que não seja metabolizada pelo citocromo P450.

INIBIDORES DA ABSORÇÃO DE ÁCIDOS BILIARES

Os seqüestradores de ácidos biliares são resinas poliméricas catiônicas que se ligam de modo não-covalente a ácidos biliares de carga negativa no intestino delgado. O complexo resina-ácido biliar não pode ser reabsorvido no íleo distal, sendo portanto excretado nas fezes. A reabsorção diminuída de ácidos biliares pelo íleo interrompe parcialmente a circulação êntero-hepática de ácidos biliares, de modo que os hepatócitos passam a supra-regular a 7α-hidroxilase, a enzima que limita a taxa de síntese de ácidos biliares (Fig. 23.10A). O aumento na síntese de ácidos biliares diminui a concentração de colesterol dos hepatócitos, resultando em expressão aumentada do receptor de LDL e aumento da depuração das LDL da circulação. A eficiência dos seqüestradores de ácidos biliares na depuração das LDL do plasma é parcialmente anulada pela supra-regulação concomitante da síntese hepática de colesterol e triglicerídios, que estimula a produção de partículas de VLDL pelo fígado. Em conseqüência, os seqüestradores de ácidos biliares também podem elevar os níveis de triglicerídios e, portanto, devem ser utilizados com cautela em pacientes com hipertrigliceridemia.

Os três seqüestradores de ácidos biliares disponíveis são a **colestiramina**, o **colesevelam** e o **colestipol**. Esses fármacos possuem eficácia semelhante e produzem reduções de 8 a 24% dos níveis de LDL em concentrações terapêuticas. Para maximizar a ligação desses agentes aos ácidos biliares, a administração do fármaco deve ter a sua hora programada, de modo que esteja presente no intestino delgado depois de uma refeição (isto é, após esvaziamento da vesícula biliar). Como os seqüestradores de ácidos biliares não sofrem absorção sistêmica, eles têm pouco potencial de toxicidade grave. Entretanto, a aderência do paciente ao tratamento é freqüentemente limitada pela ocorrência de distensão significativa e dispepsia. Esses efeitos adversos resultam do aporte aumentado de gordura e de ácidos biliares ao intestino grosso. Os seqüestradores de ácidos biliares podem diminuir a absorção das vitaminas lipossolúveis, e, em certas ocasiões, foi relatada a ocorrência de sangramento devido à deficiência de vitamina K. Além disso, podem ligar-se a certos fármacos co-administrados, como digoxina e varfarina, diminuindo, assim, a biodisponibilidade dos agentes administrados concomitantemente. Essa interação pode ser eliminada pela administração do seqüestrador de ácido biliar pelo menos 1 hora depois dos outros fármacos.

Devido à eficácia clínica demonstrada e tolerabilidade das estatinas, os seqüestradores de ácidos biliares foram relegados a agentes de segunda linha para redução dos lipídios. Na atualidade, esses fármacos são utilizados principalmente no tratamento da hipercolesterolemia em pacientes jovens (<25 anos de idade), bem como naqueles em que o uso isolado de estatinas não produz uma redução suficiente das LDL plasmáticas. Algumas autoridades preferem os seqüestradores de ácidos biliares para pacientes jovens (como, por exemplo, pacientes com hipercolesterolemia familiar), visto que esses fármacos não são absorvidos e, em geral, são considerados seguros para uso a longo prazo. Entretanto, outros especialistas preferem utilizar uma estatina para tratamento inicial em crianças.

INIBIDORES DA ABSORÇÃO DE COLESTEROL

Os inibidores da absorção de colesterol reduzem a absorção do colesterol pelo intestino delgado. Embora essa ação inclua a absorção reduzida do colesterol dietético, o efeito mais importante consiste na redução da reabsorção do colesterol biliar, que constitui a maior parte do colesterol intestinal. Enquanto as estatinas e os seqüestradores de ácidos biliares reduzem os níveis de colesterol LDL principalmente através de um aumento da depuração das LDL através dos receptores de LDL, os inibidores da absorção de colesterol reduzem o colesterol LDL principalmente ao inibir a produção hepática de VLDL.

Os dois inibidores disponíveis da absorção de colesterol são os **esteróis vegetais** e o **ezetimibe**. Os esteróis e estanóis vegetais estão naturalmente presentes em vegetais e frutas e podem ser consumidos em maiores quantidades a partir de suplementos nutricionais. Os esteróis e estanóis vegetais assemelham-se ao colesterol na sua estrutura molecular, porém são consideravelmente mais hidrofóbicos. Em conseqüência, os esteróis e estanóis vegetais deslocam o colesterol das micelas, aumentando a excreção de colesterol nas fezes. Os esteróis e os estanóis vegetais são pouco absorvidos. Com base no seu mecanismo de ação, são necessárias quantidades da ordem de gramas dessas substâncias para reduzir as concentrações plasmáticas de colesterol LDL em aproximadamente 15%. Como a dieta média contém 200 a 400 mg de esteróis e estanóis vegetais, essas moléculas devem ser altamente enriquecidas com suplementos dietéticos (de aproximadamente 2 g) para serem efetivas.

O ezetimibe diminui o transporte de colesterol das micelas para os enterócitos através da inibição seletiva da captação de colesterol por uma proteína da borda em escova, denominada NPC1L1 (Fig. 23.4A). Em concentrações terapêuticas, o ezetimibe diminui em cerca de 50% a absorção intestinal de colesterol, sem reduzir a absorção de triglicerídios ou de vitaminas lipossolúveis.

O resultado final da absorção diminuída de colesterol, obtida por esteróis e estanóis vegetais ou pelo ezetimibe, consiste em redução das concentrações plasmáticas de colesterol LDL. A redução na absorção de colesterol diminui o conteúdo de colesterol dos quilomícrons e, portanto, reduz o movimento do colesterol do intestino para o fígado. No interior do fígado, o colesterol derivado dos remanescentes de quilomícrons contribui para o colesterol acondicionado nas partículas de VLDL. Por conseguinte, a inibição da absorção de colesterol diminui a sua incorporação em VLDL e também diminui as concentrações plasmáticas de colesterol LDL. Além disso, o conteúdo hepático diminuído de colesterol leva à supra-regulação do receptor de LDL, que também contribui para o mecanismo de redução das LDL por inibidores da absorção de colesterol.

O ezetimibe, em dose diária única, reduz as concentrações de colesterol LDL em cerca de 15 a 20%. O ezetimibe também diminui as concentrações de triglicerídios em cerca de 8% e eleva em pequeno grau (cerca de 3%) o colesterol HDL. O ezetimibe é particularmente efetivo em associação com uma estatina pela seguinte razão. A diminuição do conteúdo hepático de colesterol devido à inibição de sua absorção leva a um aumento compensatório da síntese hepática de colesterol, que é parcialmente contrabalançada pelo benefício da redução de sua absorção. A associação do ezetimibe com uma estatina impede o aumento compensatório na síntese hepática de colesterol. Essa abordagem diminui as concentrações de colesterol LDL em mais 15%, em comparação com o efeito da estatina administrada como único medicamento. O efeito é semelhante em toda a faixa de dosagem das estatinas. Ao contrário dos seqüestradores de ácidos biliares (que não são absorvidos), o ezetimibe é rapidamente absorvido pelo enterócito e sofre glicuronidação extensa, de modo que é possível medir as concentrações sistêmicas das formas tanto não modificada quanto glicuronada. O ezetimibe sofre circulação êntero-hepática várias vezes por dia em associação com as refeições.

Fig. 23.12 Influência dos fibratos sobre o metabolismo dos lipídios. Os fibratos possuem vários efeitos benéficos sobre o metabolismo dos lipídios, que parecem ser secundários à ativação do fator de transcrição, PPARα. A ativação do PPARα pelos fibratos aumenta a síntese hepática de apoAI e apoAII, que resultam em concentrações plasmáticas aumentadas de colesterol HDL. A ativação do PPARα também infra-regula a síntese hepática de apoCIII, que normalmente inibe a atividade da lipase de lipoproteína nos leitos vasculares dos músculos e que aumenta a expressão da lipase de lipoproteína. A diminuição da apoCIII, um inibidor da lipase de lipoproteína, em associação com a expressão aumentada de lipase de lipoproteína, resulta em captação aumentada de ácidos graxos nas células musculares e aumento da oxidação dos ácidos graxos. O PPARα também aumenta a oxidação dos ácidos graxos nos hepatócitos. Os efeitos combinados dessas alterações metabólicas consistem em diminuição das concentrações plasmáticas de triglicerídios e aumento dos níveis plasmáticos de colesterol HDL. Devido à síntese hepática diminuída de ácidos graxos e triglicerídios (*não indicada*), as concentrações de colesterol LDL também diminuem modestamente.

FIBRATOS

Os fibratos ligam-se ao receptor ativado pelo proliferador peroxissômico α (PPARα, *peroxisome proliferator-activated receptor* α), um receptor nuclear expresso nos hepatócitos, no músculo esquelético, nos macrófagos e no coração. Após a sua ligação ao fibrato, o PPARα sofre heterodimerização com o receptor X retinóide (RXR). Esse heterodímero liga-se a elementos de resposta do proliferador peroxissômico (PPRE) nas regiões promotoras de genes específicos, ativando a transcrição desses genes e aumentando, portanto, a expressão de proteínas.

A ativação do PPARα pelos fibratos resulta em numerosas alterações no metabolismo dos lipídios, que atuam em conjunto para diminuir os níveis plasmáticos de triglicerídios e aumentar as HDL do plasma (Fig. 23.12). A redução dos níveis plasmáticos de triglicerídios é produzida pela expressão aumentada da lipase de lipoproteína nas células musculares, expressão hepática diminuída da apolipoproteína CIII e aumento da oxidação hepática de ácidos graxos. A expressão aumentada da lipase de lipoproteína no músculo resulta em aumento da captação de lipoproteínas ricas em triglicerídios, com conseqüente redução dos níveis plasmáticos de triglicerídios. Como a apoCIII normalmente funciona para inibir a interação das lipoproteínas ricas em triglicerídios com seus receptores, a diminuição na produção hepática de apoCIII pode potencializar o aumento de atividade da lipase de lipoproteína.

Os mecanismos pelos quais os fibratos elevam os níveis plasmáticos de HDL ainda não estão bem esclarecidos. Enquanto o PPARα aumenta a produção de apolipoproteína AI nos hepatócitos do camundongo, essa ação não foi demonstrada de modo convincente em seres humanos. A supra-regulação do SR-BI e da ABCA1 nos macrófagos promove presumivelmente o efluxo de colesterol dessas células *in vivo*. Os hepatócitos também aumentam a expressão do SR-BI em resposta ao PPARα, proporcionando uma via para o transporte inverso aumentado de colesterol, com excreção subseqüente do colesterol na bile.

Os fibratos também reduzem modestamente os níveis de LDL. Os níveis mais baixos de LDL resultam de um desvio mediado pelo PPARα do metabolismo do hepatócito para a oxidação de ácidos graxos. O PPARα aumenta a expressão de numerosas enzimas envolvidas no transporte e na oxidação de ácidos graxos. Esse efeito aumenta o catabolismo dos ácidos graxos, resultando em diminuição da síntese de triglicerídios e produção de VLDL. A ativação do PPARα também resulta em partículas de LDL de maior tamanho, que parecem ser captadas mais eficientemente pelos receptores de LDL. Muitos desses efeitos do PPARα sobre o metabolismo dos lipídios continuam sendo objeto de pesquisa básica e clínica, podendo levar ao desenvolvimento de agonistas mais seletivos do PPARα, capazes de atuar em aspectos seletivos do metabolismo dos lipídios.

O **genfibrozil** e o **fenofibrato** são os fibratos disponíveis nos Estados Unidos. Outros dois fibratos, o **bezafibrato** e o

ciprofibrato, estão disponíveis na Europa. Os fibratos estão indicados para o tratamento da hipertrigliceridemia e hipertrigliceridemia com baixos níveis de HDL. Além disso, os fibratos constituem a terapia de escolha para pacientes com disbetalipoproteinemia tipo III (aumento dos níveis plasmáticos de triglicerídios e remanescentes de lipoproteínas), que resulta da herança homozigota do alelo apoE2. O mecanismo de resposta aos fibratos nessa doença permanece desconhecido, mas pode estar relacionado com a produção diminuída de VLDL. Em virtude de sua maior eficácia, as estatinas são preferidas aos fibratos para o tratamento dos níveis elevados de LDL. Entretanto, os fibratos podem ser utilizados em associação com estatinas nos casos de hiperlipidemia combinada, ou quando o colesterol HDL encontra-se diminuído.

O desconforto gastrintestinal constitui o efeito adverso mais comum dos fibratos. Os efeitos adversos raros incluem miopatia e arritmias. Em cerca de 5% dos pacientes, são observadas elevações das transaminases hepáticas. Os distúrbios gastrintestinais e a miopatia são menos comuns com o fenofibrato do que com o genfibrozil. A formação de cálculos biliares associada ao uso de genfibrozil representa, presumivelmente, uma conseqüência do aumento da excreção biliar de colesterol induzido pelos fibratos. Os fibratos deslocam a varfarina dos sítios de ligação da albumina, resultando em concentrações aumentadas de varfarina livre. Por conseguinte, é necessário reduzir a dose de varfarina com a co-administração de um fibrato. O efeito de uma estatina administrada concomitantemente sobre o metabolismo dos fibratos já foi descrito. Uma terceira interação medicamentosa importante envolve o fenofibrato e a ciclosporina. Como o fenofibrato aumenta a depuração da ciclosporina, é necessário monitorar os níveis plasmáticos de ciclosporina em pacientes submetidos a transplante em uso concomitante de ambos os fármacos.

NIACINA

A **niacina** (ácido nicotínico, vitamina B_3) é uma vitamina hidrossolúvel. Em concentrações fisiológicas, trata-se de um substrato na síntese de nicotinamida adenina dinucleotídio (NAD) e fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídio (NADP), que são co-fatores importantes no metabolismo intermediário.

O uso farmacológico da niacina exige grandes doses (1.500 a 3.000 mg/dia) e não depende da conversão do ácido nicotínico em NAD ou NADP (Fig. 23.13). A niacina diminui as concentrações plasmáticas de colesterol LDL e triglicerídios e aumenta o colesterol HDL. Estudos recentes identificaram um receptor acoplado à proteína G nos adipócitos que parece mediar as alterações metabólicas bem documentadas que ocorrem com a administração de niacina. A estimulação desse receptor pela niacina diminui a atividade da lipase sensível a hormônio dos adipócitos, resultando em diminuição do catabolismo dos triglicerídios dos tecidos periféricos e, portanto, em fluxo diminuído de ácidos graxos livres para o fígado. Isso diminui a taxa de síntese hepática de triglicerídios e produção de VLDL. A niacina também aumenta a meia-vida da apoAI, a principal apolipoproteína das HDL. O aumento da apoAI plasmática eleva as concentrações plasmáticas de HDL e, presumivelmente, aumenta o transporte inverso de colesterol.

Dispõe-se de doses farmacológicas de niacina na forma de agentes orais para administração diária. Os principais efeitos adversos da niacina consistem em rubor cutâneo e prurido. O rubor é mediado pelo receptor de niacina acoplado à proteína G e envolve a liberação das prostaglandinas D_2 e E_2 na pele. Pode ser evitado mediante pré-tratamento com aspirina ou outro AINE. Esses efeitos adversos também estão sujeitos a taquifilaxia e, em geral, desaparecem depois de várias semanas de uso da niacina. Entretanto, a omissão de uma única dose de niacina pode levar ao reaparecimento dos efeitos adversos. As formulações de liberação prolongada de niacina estão associadas a menos rubor cutâneo do que a forma posológica de liberação imediata.

Além do rubor e do prurido, a hiperuricemia, o comprometimento da sensibilidade à insulina e a miopatia constituem três efeitos adversos importantes da niacina. A hiperuricemia, que é observada em cerca de 20% dos pacientes, pode precipitar gota. O comprometimento da sensibilidade à insulina pode levar ao desenvolvimento de diabetes em pacientes de alto risco, e a niacina deve ser utilizada com cautela nos pacientes diabéticos. Raramente, a niacina pode provocar miopatia. A administração concomitante de niacina com uma estatina aumenta ligeiramente o risco de miopatia.

A niacina está indicada para pacientes com hiperlipidemia combinada familiar (elevação dos triglicerídios e do colesterol), habitualmente em associação com uma estatina. Como a niaci-

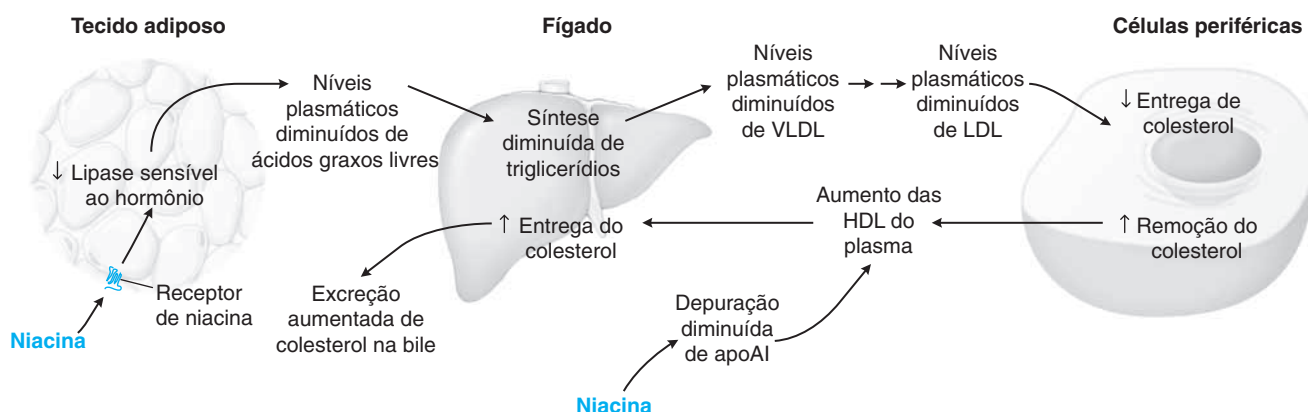



Fig. 23.13 Influência da niacina sobre o metabolismo dos lipídios. A niacina diminui os níveis de triglicerídios e de LDL, enquanto aumenta os níveis de HDL. A ativação de um receptor acoplado à proteína G sobre os adipócitos pela niacina resulta em atividade diminuída da lipase sensível ao hormônio no tecido adiposo, com conseqüente redução do fluxo de ácidos graxos livres para o fígado. Essa diminuição do fluxo de ácidos graxos livres reduz a síntese hepática de triglicerídios e limita a síntese de VLDL. Como as LDL derivam das VLDL, a síntese diminuída de VLDL diminui as concentrações plasmáticas de colesterol LDL. A niacina também aumenta a meia-vida da apoAI, uma importante apolipoproteína nas HDL. Os níveis aumentados de apoAI aumentam diretamente os níveis plasmáticos de HDL e também podem aumentar o transporte inverso de colesterol, o aporte de colesterol das HDL ao fígado e a excreção de colesterol na bile.

na é, no momento atual, o fármaco mais efetivo disponível para elevar os níveis de HDL, pode constituir também o fármaco de escolha para pacientes com elevação modesta das LDL e níveis diminuídos de HDL. Não se sabe ao certo se os efeitos de redução das LDL e elevação das HDL da niacina contribuem para uma melhora dos desfechos clínicos.

ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3

Os ácidos graxos ômega-3, o **ácido eicosapentaenóico** (AEP) e o **ácido docosaexaenóico** (ADH), também designados como óleos de peixe, mostram-se efetivos na redução dos níveis plasmáticos de triglicerídios. Através de mecanismos moleculares que ainda não estão totalmente elucidados, os óleos de peixe diminuem a biossíntese de triglicerídios e aumentam a oxidação de ácidos graxos no fígado. Os ácidos graxos ômega-3 estão disponíveis na forma de suplementos nutricionais de venda livre, como etil ésteres de ácidos graxos. O **omecor**, uma forma concentrada de prescrição de ácidos graxos ômega-3, também se tornou disponível. O omecor é enriquecido com AEP e ADH (84%), enquanto os suplementos dietéticos contêm, em sua maioria, 13 a 63% de óleos de peixe. A dose recomendada de omecor é de 4 g, uma vez ao dia. Em geral, os ácidos graxos ômega-3 são acrescentados ao tratamento quando as concentrações plasmáticas de triglicerídios ultrapassam 500 mg/dL. A influência da administração de ácidos graxos ômega-3 sobre os desfechos clínicos é incerta.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

A redução das LDL por fármacos que reduzem os lipídios — particularmente as estatinas — representa um importante progresso na redução da taxa de mortalidade da doença cardiovascular. Os futuros estudos clínicos de fármacos deverão examinar os possíveis benefícios da elevação dos níveis de HDL e redução dos triglicerídios para a doença cardiovascular. Além disso, estão sendo desenvolvidas terapias farmacológicas para novos alvos bioquímicos, como a CETP e a MTP. A inibição da CETP eleva os níveis de HDL e diminui as LDL ao inibir a transferência de colesterol das HDL para partículas remanescentes, enquanto a inibição da MTP diminui a secreção de VLDL.

■ *Leituras Sugeridas*

Adult Treatment Panel III. Executive summary of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001;285:2486–2497. (*Diretrizes clínicas para a terapia de redução dos níveis sangüíneos do colesterol*.)

Duffy D, Rader DJ. Emerging therapies targeting high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport. *Circulation* 2006;113:1140–1150. (*Futuros rumos da farmacologia para o metabolismo da HDL*.)

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:720–732. (*Diretrizes clínicas suplementares para a terapia de redução dos níveis sangüíneos do colesterol com o objetivo de atingir níveis mais baixos de LDL-colesterol para pacientes de alto risco*.)

Tunaru S, Kero J, Schaub A, et al. PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect. *Nat Med* 2003;9:352–355. (*Identificação do ligante do receptor acoplado à proteína G para os efeitos farmacológicos da niacina*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 23 Farmacologia do Metabolismo do Colesterol e das Lipoproteínas

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DA SÍNTESE DE COLESTEROL ***Mecanismo — Inibem a HMG CoA redutase, a enzima que limita a taxa da síntese de colesterol → diminuição das LDL em 25 a 50%, aumento das HDL em 5% e diminuição dos triglicerídios em 10 a 25%***				
Lovastatina Pravastatina Sinvastatina Fluvastatina Atorvastatina Rosuvastatina	Hipercolesterolemia Hipercolesterolemia familiar Aterosclerose coronariana Profilaxia da aterosclerose coronariana	*Miopatia, rabdomiólise, hepatotoxicidade, dermatomiosite* Dor abdominal, constipação, diarréia, náusea, cefaléia	Doença hepática ativa Gravidez e lactação	As estatinas constituem os fármacos de escolha para reduzir as LDL A atorvastatina e a rosuvastatina são as mais potentes; a fluvastatina é a menos potente das estatinas A lovastatina, a sinvastatina e a atorvastatina são metabolizadas pela 3A4 do citocromo P450; os inibidores da 3A4 do citocromo P450 aumentam o risco de miopatia; a fluvastatina é metabolizada através de uma via diferente mediada pelo citocromo P450; a pravastatina e a rosuvastatina não são metabolizadas pelo citocromo P450; considerar o uso de uma estatina não metabolizada pelo citocromo P450 em pacientes em uso concomitante de fármacos que são metabolizados pelo citocromo P450 A combinação com um seqüestrador de ácido biliar ou com um inibidor da absorção de colesterol resulta em diminuição aditiva das LDL A combinação com niacina pode ser útil em pacientes com níveis elevados de LDL e baixos níveis de HDL; todavia, a co-administração com niacina aumenta o risco de miopatia A co-administração com genfibrozil diminui a depuração das estatinas e eleva suas concentrações plasmáticas, podendo induzir rabdomiólise
INIBIDORES DA ABSORÇÃO DE ÁCIDOS BILIARES ***Mecanismo — Ligam-se aos ácidos biliares, impedindo a circulação êntero-hepática → diminuição das LDL em 8 a 24%, aumento das HDL em 5%***				
Colestiramina Colesevelam Colestipol	Hipercolesterolemia Prurido (apenas com colestiramina)	Aumento dos níveis de triglicerídios, distensão, dispepsia, flatulência, diátese hemorrágica secundária à deficiência de vitamina K	Obstrução biliar completa Hiperlipidemia tipos III, IV ou V (hipertrigliceridemia)	Reduzem os níveis de LDL de modo dependente da dose; aumento modesto das HDL Agentes de segunda linha para a redução dos lipídios; utilizados principalmente no tratamento da hipercolesterolemia em pacientes jovens e para pacientes em que o uso isolado de estatina não produz uma redução suficiente das LDL Elevam os níveis de triglicerídios A distensão significativa e a dispepsia limitam a aderência do paciente ao tratamento Diminuem a absorção de vitaminas lipossolúveis; pode ocorrer sangramento devido à deficiência de vitamina K; ligam-se a certos fármacos, como digoxina e varfarina

INIBIDORES DA ABSORÇÃO DE COLESTEROL ***Mecanismo — Diminuem o transporte de colesterol das micelas para o enterócito ao inibir a captação através da proteína da borda em escova NPC1L1 → diminuição das LDL em ~19%, elevação das HDL em ~3%, diminuição dos triglicerídios em ~8%***				
Ezetimibe	Hipercolesterolemia primária Hipercolesterolemia familiar Sitosterolemia (muito rara)	*Elevação das provas de função hepática, miopatia* Dispepsia, artralgia, mialgia, cefaléia	Doença hepática ativa Provas de função hepática persistentemente elevadas quando o fármaco é co-administrado com uma estatina	Redução modesta das LDL; pequeno efeito sobre os níveis de HDL e triglicerídios A inibição da absorção de colesterol pelo ezetimibe resulta em aumento compensatório da síntese hepática de colesterol, contrabalançando parcialmente os efeitos da absorção reduzida de colesterol; através da associação de uma estatina com o ezetimibe, evita-se o aumento compensatório na síntese hepática de colesterol O ezetimibe é absorvido rapidamente pelos enterócitos e sofre circulação êntero-hepática Os níveis de ezetimibe são aumentados pela ciclosporina e pelos fibratos
FIBRATOS ***Mecanismo — Agonistas do receptor ativado pelo proliferador peroxissômico α (PPARα) → diminuição dos triglicerídios em 35 a 70%, aumento das HDL em 5 a 15%***				
Genfibrozil **Fenofibrato**	Hipertrigliceridemia isolada Hipertrigliceridemia com baixos níveis de HDL Disbetalipoproteinemia tipo III	*Provas de função hepática elevadas, miopatia quando o fármaco é co-administrado com uma estatina, arritmias* Dispepsia, mialgia, cálculos biliares, xerostomia	Uso concomitante de genfibrozil e cerivastatina Doença preexistente da vesícula biliar Disfunção hepática Comprometimento renal grave	Fármacos de escolha para a hipertrigliceridemia O bezafibrato e o ciprofibrato estão disponíveis na Europa Utilizados em associação com estatinas para a hiperlipidemia combinada ou quando os níveis de colesterol HDL estão diminuídos; todavia, existe o risco aumentado de miopatia quando esses fármacos são associados com estatinas O fenofibrato tem menos efeitos adversos GI e de miopatia do que o genfibrozil; o fenofibrato aumenta a depuração da ciclosporina Os fibratos aumentam os níveis de varfarina
NIACINA ***Mecanismo — Diminui a liberação de ácidos graxos livres do tecido adiposo; aumenta o tempo de permanência da apoAI no plasma***				
Niacina	Baixos níveis isolados de HDL Níveis baixos de HDL com ligeira elevação das LDL ou dos triglicerídios Hiperlipidemia combinada familiar	*Hepatotoxicidade, sangramento GI* Rubor, prurido, hiperuricemia e gota, comprometimento da sensibilidade à insulina, miopatia	Doença hepática ativa Úlcera péptica ativa Sangramento arterial	Diminui os níveis de LDL e triglicerídios; aumenta as HDL Ocorre rubor nas primeiras semanas de uso, podendo a sua ocorrência ser evitada mediante pré-tratamento com aspirina; o rubor limita o uso da niacina Ocorre hiperuricemia em 20% dos pacientes, podendo precipitar gota O uso de niacina está associado a comprometimento da sensibilidade à insulina

24

Farmacologia Cardiovascular Integrativa: Hipertensão, Cardiopatia Isquêmica e Insuficiência Cardíaca

April W. Armstrong, Ehrin J. Armstrong e Thomas P. Rocco

Introdução
Caso, Parte I: Hipertensão
Fisiopatologia da Hipertensão
- Função Cardíaca
- Função Vascular
- Função Renal
- Função Neuroendócrina

Manejo Clínico da Hipertensão
- Redução do Volume Intravascular
  - Diuréticos
- Infra-Regulação do Tônus Simpático
  - Antagonistas dos Receptores β-Adrenérgicos
  - Antagonistas dos Receptores α-Adrenérgicos
  - Simpaticolíticos Centrais
- Modulação do Tônus do Músculo Liso Vascular
  - Bloqueadores dos Canais de Ca^{2+}
  - Ativadores dos Canais de K^+
- Modulação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
  - Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
  - Antagonistas AT_1 (Bloqueadores do Receptor de Angiotensina)
- Monoterapia e Cuidados por Etapas
- Possíveis Fatores Demográficos
- Crise Hipertensiva

Caso, Parte II: Cardiopatia Isquêmica
Fisiopatologia da Cardiopatia Isquêmica
- Coronariopatia Crônica
  - Redução do Fluxo Coronariano
  - Disfunção Endotelial
- Síndromes Coronarianas Agudas

Manejo Clínico da Cardiopatia Isquêmica
- Coronariopatia Crônica
  - Antagonistas dos Receptores β-Adrenérgicos
  - Bloqueadores dos Canais de Ca^{2+}
  - Nitratos
  - Aspirina
  - Agentes Hipolipêmicos
- Angina Instável e Infarto do Miocárdio sem Elevação do Segmento ST
  - Agentes Antianginosos
  - Heparina e Aspirina
  - Antagonistas da Glicoproteína IIb-IIIa
  - Antagonistas do Receptor de ADP das Plaquetas
- Infarto do Miocárdio com Elevação do Segmento ST
  - Trombolíticos
  - Intervenção Percutânea Primária
- Manejo Pós-Infarto do Miocárdio

Caso, Parte III: Insuficiência Cardíaca
Fisiopatologia da Insuficiência Cardíaca
- Etiologias da Disfunção Contrátil
- Compensação Cardíaca
  - Mecanismo de Frank-Starling
  - Remodelagem e Hipertrofia Cardíacas
  - Ativação Neuro-Humoral

Manejo Clínico da Insuficiência Cardíaca
- Redução da Pré-Carga
  - Diuréticos
  - Antagonistas dos Receptores de Aldosterona
  - Venodilatadores
- Redução da Pós-Carga
  - Inibidores da ECA
  - Antagonistas dos Receptores β-Adrenérgicos
  - Vasodilatadores
- Agentes Inotrópicos
  - Glicosídios Cardíacos
  - Aminas Simpaticomiméticas
  - Inibidores da Fosfodiesterase
- Terapia de Combinação

Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Nos Caps. 18-23, a farmacologia do sistema cardiovascular é considerada dentro do contexto de cada sistema fisiológico. Assim, por exemplo, os diuréticos são discutidos no contexto da regulação de volume, enquanto os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) são discutidos no contexto do tônus vascular. A manifestação clínica das doenças cardiovasculares freqüentemente envolve interações entre esses sistemas individuais. Em conseqüência, o manejo farmacológico muitas vezes precisa recorrer ao uso de agentes de diversas classes farmacológicas. Este capítulo trata de três estados comuns de doenças cardiovasculares — hipertensão, cardiopatia isquêmica e insuficiência cardíaca — no contexto de um único caso clínico longitudinal. Para cada uma dessas doenças, o conhecimento da fisiopatologia da doença fornece a base para o fundamento racional de cada intervenção farmacológica e também pode ressaltar o potencial de efeitos colaterais, como interações medicamentosas graves. Este capítulo visa integrar a fisiopatologia com a farmacologia para proporcionar uma compreensão abrangente e mecanista do manejo atual das doenças cardiovasculares comuns.

■ Caso, Parte I: Hipertensão

Thomas N, 45 anos de idade, gerente de uma empresa de telecomunicações, procura a clínica de cardiologia para avaliação de dispnéia aos esforços. O Sr. N sempre teve o cuidado de manter seu condicionamento aeróbico; entretanto, aproximadamente 6 meses antes de sua visita à clínica de cardiologia, começou a notar uma intensa falta de ar à medida que se aproximava o término de sua corrida diária, finalizada com uma inclinação suave, porém longa, na esteira. No transcorrer desses 6 meses, o paciente relata uma progressão dos sintomas de tal maneira que, agora, ele raramente consegue completar a primeira metade de sua corrida diária sem descansar. Nega qualquer desconforto torácico em repouso ou com atividade física. Sua história familiar é notável pela ocorrência de hipertensão e aterosclerose prematura. O Sr. N nunca utilizou produtos à base de tabaco.

Ao exame, o paciente apresenta-se hipertenso (pressão arterial de 160/102 mm Hg), e pode-se ouvir uma quarta bulha pré-sistólica proeminente no ápice ventricular esquerdo. O exame é inespecífico sob os demais aspectos. A radiografia de tórax é considerada normal. O eletrocardiograma (ECG) revela um ritmo sinusal normal com critérios de voltagem para hipertrofia ventricular esquerda. O Sr. N é encaminhado para avaliação cardíaca não-invasiva, incluindo uma prova de esforço e um ecocardiograma transtorácico. A freqüência cardíaca máxima atinge 170 batimentos/min durante o exercício, e o Sr. N precisa interromper o teste, devido ao aparecimento de dispnéia intensa numa carga de 7 METS. (METS são equivalentes metabólicos, uma medida do consumo de energia; um valor de 7 METS está abaixo do normal para a idade deste paciente.) Não há evidências de isquemia do miocárdio com base nos critérios ECG. O ecocardiograma bidimensional revela hipertrofia ventricular esquerda de padrão concêntrico, aumento do átrio esquerdo e valvas aórtica e mitral normais. O enchimento diastólico ventricular esquerdo está anormal, com redução da taxa de enchimento rápido precoce e aumento significativo no grau de enchimento durante a sístole atrial.

QUESTÕES

■ **1.** Tendo em vista a gravidade da hipertensão desse caso, o Sr. N provavelmente irá necessitar de pelo menos dois fármacos para obter um controle adequado da pressão arterial. Quais são as recomendações atuais para iniciar a terapia farmacológica anti-hipertensiva e quais as metas terapêuticas? Quando há necessidade de tratamento com múltiplos fármacos?

■ **2.** Os diuréticos tiazídicos vêm sendo utilizados durante muitos anos como terapia de primeira linha em pacientes com hipertensão. Por que os diuréticos devem ser utilizados com cautela nesse paciente? Em que situações clínicas os tiazídicos constituem agentes de primeira linha apropriados? Em que contexto se recomenda o uso de agentes alternativos?

FISIOPATOLOGIA DA HIPERTENSÃO

A hipertensão é uma doença amplamente prevalente, que representa um importante fator de risco para eventos cardiovasculares adversos, como acidente vascular cerebral, coronariopatia, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca e doença renal crônica. Nos estudos de prevenção primária conduzidos, observa-se uma relação contínua entre a pressão arterial e os desfechos cardiovasculares adversos, incluindo morte. Essa relação se mantém até mesmo com o nível de pressão arterial previamente definido como "normal". O reconhecimento cada vez maior da importância da hipertensão até mesmo leve contribuiu para revisões periódicas da abordagem clínica dessa doença, incluindo critérios para o diagnóstico de hipertensão, estratificação da gravidade da hipertensão e indicações para tratamento. Por exemplo, embora a elevação da pressão sistólica fosse a principal indicação para a instituição do tratamento anti-hipertensivo, percebe-se, atualmente, que a pressão sistólica elevada por si só (**hipertensão sistólica isolada**) constitui uma indicação suficiente para o tratamento, sobretudo em pacientes idosos. Os critérios atuais, que estão listados no Quadro 24.1, provêm do relatório de consenso mais recente.

Um dos principais obstáculos no tratamento da hipertensão consiste na natureza em grande parte assintomática da doença, mesmo com elevação pronunciada da pressão arterial sistêmica. Essa separação entre sintomas e conseqüências adversas a longo prazo fez com que a hipertensão recebesse a designação de "assassino silencioso". Por exemplo, o Sr. N começou a apresentar sintomas somente depois de praticar atividade física por um longo período de tempo. Entretanto, a gravidade de sua hipertensão faz com que corra risco significativo de desenvolver coronariopatia, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. Por conseguinte, as estratégias efetivas para a detecção e o manejo da hipertensão representam elementos críticos na prevenção primária e secundária da doença cardiovascular.

Felizmente, o número e o espectro de agentes disponíveis para tratar pacientes com hipertensão ampliaram-se notavelmente no decorrer dessas últimas duas décadas. Esses fármacos podem ser inicialmente administrados como agentes isolados (monoterapia). Entretanto, a natureza progressiva da hipertensão tipicamente leva ao uso de um esquema de múltiplos fármacos. Embora os alvos clínicos finais do tratamento possam variar ligeiramente de um paciente para outro, o principal objetivo do tratamento consiste em reduzir a pressão arterial medida para níveis na faixa de 120 mm Hg para a pressão sistólica e abaixo de 80 mm Hg para a pressão diastólica.

Tipicamente, a hipertensão é classificada em hipertensão primária (essencial) ou secundária. A **hipertensão essencial**, cuja causa responsável pela elevação da pressão arterial permanece desconhecida, afeta 90 a 95% da população hipertensa. A etiologia da hipertensão essencial é, provavelmente, multifatorial,

QUADRO 24.1 Classificação da Hipertensão em Adultos de Acordo com o JNC-VII

	PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (mm Hg)		PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (mm Hg)
Normal	< 120	e	< 80
Pré-hipertensão	120-139	ou	80-89
Hipertensão de estágio 1 (moderada)	140-159	ou	90-99
Hipertensão de estágio 2 (grave)	≥ 160	ou	≥ 100

(Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; 2003.)

incluindo fatores tanto genéticos quanto ambientais, como consumo de álcool, obesidade e ingestão de sal. A compreensão mais pormenorizada da fisiopatologia da hipertensão primária deve aguardar a elucidação de predisposições genéticas e/ou mecanismos moleculares subjacentes. A **hipertensão secundária** refere-se a pacientes cuja elevação da pressão arterial pode ser atribuída a uma causa definida. Alguns exemplos de hipertensão secundária incluem hiperaldosteronismo primário, uso de anticoncepcionais orais, doença renal primária e doença renovascular.

Os principais determinantes da pressão arterial são discutidos no Cap. 21. Em resumo, *a pressão arterial é determinada pelo produto da freqüência cardíaca, volume sistólico e resistência vascular sistêmica* (Fig. 24.1). A freqüência cardíaca é determinada, em grande parte, pela atividade simpática. O volume sistólico depende da carga (pré-carga e pós-carga) e da contratilidade. A resistência vascular sistêmica reflete o tônus vascular agregado das subdivisões arteriolares da circulação sistêmica. A abordagem farmacológica racional no tratamento da hipertensão tanto primária quanto secundária exige uma compreensão da fisiologia da regulação da pressão arterial normal e dos mecanismos possivelmente responsáveis pela hipertensão nesses pacientes.

FUNÇÃO CARDÍACA

Um mecanismo potencial para a elevação persistente da pressão arterial consiste em elevação primária no débito cardíaco (hipertensão de "alto débito"). A ocorrência de uma circulação "hipercinética" pode resultar de atividade simpaticoadrenal excessiva e/ou sensibilidade aumentada do coração a níveis basais de reguladores neuro-humorais. O padrão hemodinâmico de **hipertensão baseada na bomba** (isto é, *aumento do débito cardíaco [DC] com resistência vascular sistêmica [RVS] normal*) é mais freqüentemente observado em pacientes mais jovens com hipertensão essencial. Com o decorrer do tempo, esse padrão pode evoluir para um perfil hemodinâmico, em que o principal foco da doença parece deslocar-se para a vasculatura periférica (ver adiante). Devido ao mecanismo subjacente da hipertensão de alto débito, o tratamento com antagonistas β é atraente nessa população de pacientes.

FUNÇÃO VASCULAR

A **hipertensão baseada na resistência vascular** (isto é, *DC normal com aumento da RVS*) é um mecanismo comum subjacente observado na hipertensão do idoso. Nos indivíduos que apresentam essa forma de hipertensão, acredita-se que a vasculatura seja anormalmente sensível à estimulação simpática, a fatores circulantes ou a reguladores locais do tônus vascular. Isso pode ser mediado, em parte, por lesão ou disfunção endotelial, que rompe comprovadamente o equilíbrio normal entre os fatores vasodilatadores (por exemplo, óxido nítrico) e vasoconstritivos (por exemplo, endotelina) locais. Além disso, a presença de defeitos nos canais iônicos no músculo liso vascular pode causar elevações anormais do tônus vasomotor basal, resultando em aumento da resistência vascular sistêmica. Tipicamente, a hipertensão baseada na resistência vascular manifesta-se como elevação predominante da pressão arterial sistólica. Os estudos realizados demonstraram a eficiência dos diuréticos tiazídicos nessa população de pacientes, de modo que esses fármacos constituem o tratamento inicial preferido.

FUNÇÃO RENAL

As anormalidades da função renal também podem contribuir para o desenvolvimento de hipertensão sistêmica. A retenção excessiva de Na^+ e de H_2O pelos rins é responsável pela **hipertensão baseada no volume**. A *doença parenquimatosa renal*, causada por lesão glomerular com redução da massa de néfrons funcionais e/ou secreção excessiva de renina, pode levar a um aumento anormal do volume intravascular. Alternativamente, a ocorrência de mutações nos canais iônicos pode comprometer a excreção normal de Na^+. A *doença renovascular* (por exemplo, estenose da artéria renal causada por placas ateroscleróticas, displasia fibromuscular, êmbolos, vasculite ou compressão externa) pode resultar em diminuição do fluxo sangüíneo renal. Em resposta a essa redução na pressão de perfusão, as células justaglomerulares aumentam a secreção de renina, o que, por sua vez, leva à produção aumentada de angiotensina II e aldosterona. Esses últimos mediadores aumentam tanto o tônus vasomotor quanto a retenção de Na^+/H_2O, levando a um perfil hemodinâmico caracterizado por *elevação do DC e da RVS*.

FUNÇÃO NEUROENDÓCRINA

A disfunção do sistema neuroendócrino — incluindo regulação central anormal do tônus simpático basal, respostas atípicas ao estresse e respostas anormais a sinais provenientes de barorreceptores e receptores de volume intravasculares — pode alterar a função cardíaca, vascular e/ou renal, com conseqüente elevação da pressão arterial sistêmica. Entre os exemplos de anormalidades endócrinas associadas à hipertensão sistêmica, destacam-se a secreção excessiva de catecolaminas (feocromocitoma), a secreção excessiva de aldosterona pelo córtex da supra-renal (aldosteronismo primário) e a produção excessiva de hormônios tireoidianos (hipertireoidismo).

MANEJO CLÍNICO DA HIPERTENSÃO

Conforme discutido anteriormente, a hipertensão representa um complexo desafio clínico, visto que a elevação da pressão

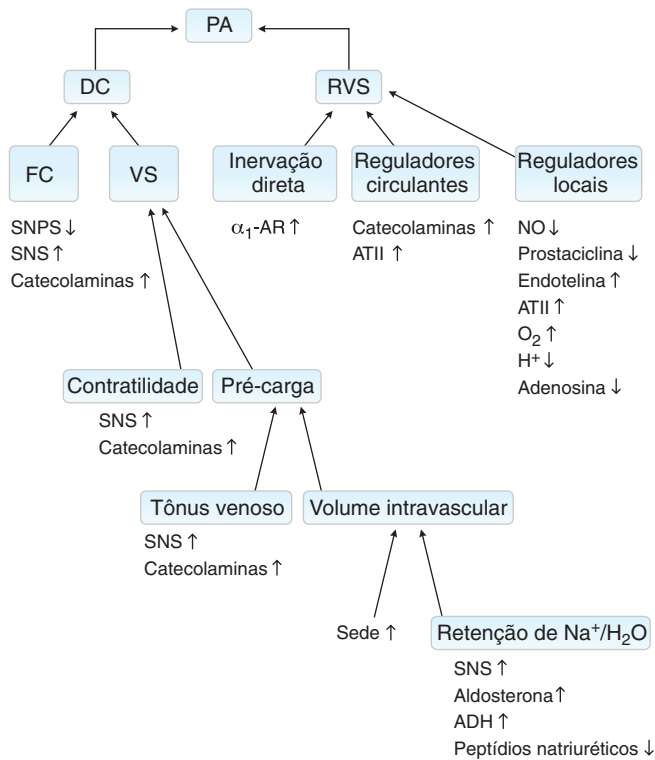



Fig. 24.1 Determinantes da pressão arterial sistêmica. A pressão arterial é o produto do débito cardíaco (*DC*) pela resistência vascular sistêmica (*RVS*), e o DC é o produto da freqüência cardíaca (*FC*) pelo volume sistólico (*VS*). Esses determinantes são alterados por diversos mecanismos homeostáticos. A freqüência cardíaca é aumentada pelo sistema nervoso simpático (*SNS*) e pelas catecolaminas, enquanto é reduzida pelo sistema nervoso parassimpático (*SNPS*). O volume sistólico é aumentado pela contratilidade e pré-carga e diminuído pela pós-carga (*não indicada*); todos esses determinantes constituem parâmetros importantes da função cardíaca. A pré-carga é alterada por mudanças no tônus venoso e no volume intravascular. O SNS e os hormônios, incluindo a aldosterona, o hormônio antidiurético (*ADH*) e os peptídios natriuréticos, constituem os principais fatores que afetam o volume intravascular. A resistência vascular sistêmica é uma função da inervação direta, dos reguladores circulantes e dos reguladores locais. A inervação direta inclui os receptores α_1-adrenérgicos (α_1-AR), que aumentam a RVS. Os reguladores circulantes incluem as catecolaminas e a angiotensina II (AT II), que aumentam a RVS. Diversos reguladores locais também alteram a RVS. Esses reguladores incluem moléculas de sinalização derivadas do endotélio, como óxido nítrico (NO), prostaciclina, endotelina e AT II; e reguladores metabólicos locais, como O_2, H^+ e adenosina. A RVS constitui o principal componente da pós-carga, que está inversamente relacionada com o volume sistólico. A combinação do efeito direto da RVS sobre a pressão arterial e o efeito inverso da pós-carga sobre o volume sistólico ilustra a complexidade do sistema. ↑ indica um efeito estimulador; ↓ indica um efeito inibitório sobre a variável dentro do boxe.

arterial pode permanecer assintomática durante muitos anos, mesmo quando ocorre lesão considerável dos órgãos-alvo. Em conseqüência, o tratamento efetivo da hipertensão deve recorrer a estratégias para a identificação de pacientes assintomáticos, particularmente aqueles que correm alto risco de apresentar os efeitos adversos da doença nos órgãos-alvo. Como o uso de agentes anti-hipertensivos pode ser inconveniente para a vida de um paciente assintomático, o tratamento a longo prazo do paciente hipertenso exige o uso de esquemas farmacológicos, que devem ser individualizados para obter uma aderência ótima do paciente ao tratamento e eficácia dos fármacos. Por conseguinte, é necessário considerar o perfil de segurança, o esquema de dosagem e o custo desses agentes.

A primeira conduta no tratamento da hipertensão é o aconselhamento relativo à importância de efetuar modificações no estilo de vida. As modificações no estilo de vida que estão associadas a resultados favoráveis em pacientes hipertensos incluem perda de peso, aumento da atividade física, abandono do tabagismo e dieta com baixo teor de gordura e de sódio. A redução ou eliminação dos agentes exógenos passíveis de induzir hipertensão — como etanol, anticoncepcionais orais, glicocorticóides e drogas estimulantes — também podem ter um benefício clínico demonstrável. Embora as terapias não-farmacológicas por si sós possam não produzir uma redução suficiente da pressão arterial, constituem adjuvantes essenciais para o tratamento farmacológico.

Utiliza-se um extenso arsenal de fármacos para tratar a hipertensão sistêmica. Todavia, todos esses agentes exercem, em última análise, seus efeitos sobre a pressão arterial através de uma redução no débito cardíaco e/ou na resistência vascular sistêmica. As estratégias atualmente empregadas no tratamento da hipertensão (Quadro 24.2 e Fig. 24.2) consistem na redução do volume intravascular com vasodilatação concomitante (diuréticos); infra-regulação do tônus simpático (antagonistas β, antagonistas α_1, simpaticolíticos centrais); modulação do tônus do músculo liso vascular (bloqueadores dos canais de cálcio, ativadores dos canais de K^+); e inibição dos reguladores neuro-humorais da circulação (inibidores da ECA, antagonistas da AT_1 [antagonistas do receptor de angiotensina II]). A redução da pressão arterial produzida por esses fármacos é percebida pelos barorreceptores e pelas células justaglomerulares renais, que podem ativar respostas contra-reguladoras que atenuam a magnitude da redução da pressão arterial. Essas respostas compensatórias podem ser consideráveis, exigindo um ajuste da dose e/ou o uso de mais de um agente para obter um controle da pressão a longo prazo (Fig. 24.3).

REDUÇÃO DO VOLUME INTRAVASCULAR

Diuréticos

Embora os diuréticos tenham sido, há muito tempo, um dos pilares da terapia anti-hipertensiva, o mecanismo de ação dos diuréticos na hipertensão ainda não está totalmente elucidado. Conforme discutido no Cap. 20, os diuréticos diminuem o volume intravascular através de um aumento na excreção renal de Na^+ e H_2O. Entretanto, a depleção de volume por si só provavelmente não pode explicar por completo o efeito anti-hipertensivo dos diuréticos.

Os **diuréticos tiazídicos** (por exemplo, **hidroclorotiazida**) constituem os fármacos natriuréticos mais comumente prescritos para o tratamento da hipertensão (Quadro 24.3). Em virtude de suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, os tiazídicos são agentes particularmente úteis no tratamento da hipertensão crônica. Os tiazídicos possuem alta disponibilidade oral e longa duração de ação. O efeito anti-hipertensivo inicial parece ser mediado pela diminuição do volume intravascular. Por conseguinte, *os tiazídicos mostram-se particularmente efetivos em pacientes com hipertensão baseada no volume, como os que apresentam doença renal primária e pacientes afro-americanos.* Os tiazídicos induzem uma diminuição inicial do volume intravascular que tem por efeito reduzir a pressão arterial ao diminuir o débito cardíaco. Todavia, a diminuição do débito cardíaco estimula o sistema renina-angiotensina, levando a uma retenção de volume e atenuação dos efeitos dos tiazídicos sobre o estado do volume. Foi aventada a hipótese de que os tiazídicos exercem um efeito vasodilatador que potencializa a depleção de volume

QUADRO 24.2 Principais Classes de Agentes Anti-Hipertensivos

DIURÉTICOS	SIMPATICOLÍTICOS	VASODILATADORES	BLOQUEADORES DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA
Diuréticos tiazídicos	Bloqueadores do efluxo simpático do SNC	Bloqueadores dos canais de cálcio	Inibidores da ECA
Diuréticos de alça	Bloqueadores ganglionares	Minoxidil	Antagonistas AT_1
Diuréticos poupadores de K^+	Antagonistas das terminações nervosas adrenérgicas pós-ganglionares	Hidralazina	
		Nitroprussiato de sódio	
	Antagonistas α_1-adrenérgicos		
	Antagonistas β_1-adrenérgicos		
	Antagonistas α-adrenérgicos/β-adrenérgicos mistos		

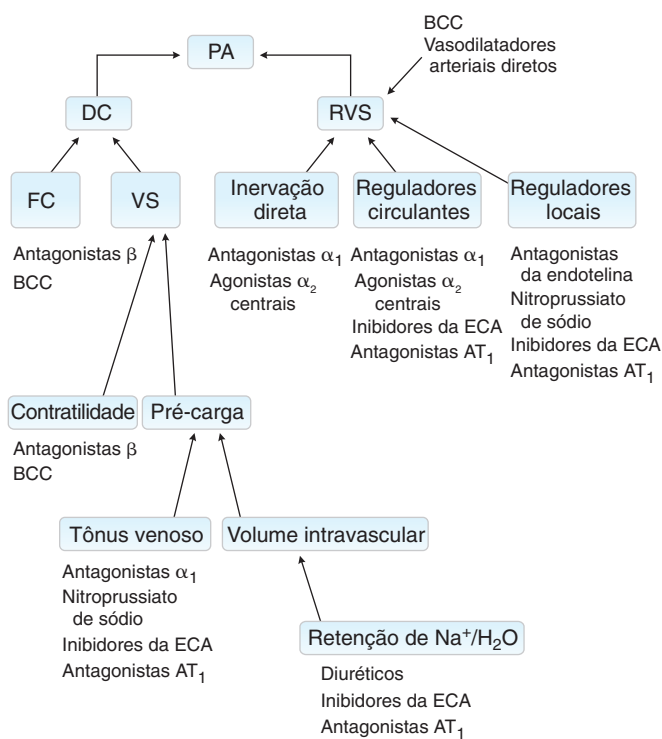



Fig. 24.2 Efeitos farmacológicos dos agentes anti-hipertensivos comumente utilizados. Os agentes anti-hipertensivos modulam a pressão arterial ao interferir nos determinantes da pressão arterial. Muitos desses agentes anti-hipertensivos possuem múltiplas ações. Por exemplo, os bloqueadores do sistema renina-angiotensina, como os inibidores da ECA e os antagonistas AT_1, alteram os níveis dos reguladores locais e reguladores circulantes e também afetam a retenção renal de Na^+ e o tônus venoso. PA, pressão arterial; DC, débito cardíaco; RVS, resistência vascular sistêmica; FC, freqüência cardíaca; VS, volume sistólico; BCC, bloqueadores dos canais de Ca^{2+}; ECA, enzima conversora de angiotensina.

Fig. 24.3 Respostas homeostáticas compensatórias ao tratamento anti-hipertensivo. Quando a pressão arterial é reduzida através de intervenção farmacológica, ocorre ativação das respostas homeostáticas à elevação da pressão arterial. Essas respostas homeostáticas podem ser amplamente divididas em reflexos barorreceptores e reflexos de perfusão renal. Os reflexos barorreceptores, que se originam no arco aórtico e no seio carotídeo, aumentam o efluxo simpático, resultando em taquicardia, aumento da contratilidade e vasoconstrição; todos esses efeitos aumentam a pressão arterial. Os simpaticolíticos, como os antagonistas β, atenuam as respostas de taquicardia e contratilidade, interrompendo o sistema nervoso simpático. Os antagonistas α_1 inibem a vasoconstrição, porém exercem efeitos mínimos sobre a taquicardia ou a contratilidade. A diminuição da perfusão renal induz a liberação aumentada de renina pelas células justaglomerulares do rim. A seguir, a renina cliva o angiotensinogênio em angiotensina I que, por sua vez, é ativada no potente vasoconstritor angiotensina II (*não indicada*). A angiotensina II aumenta a secreção supra-renal de aldosterona, que atua sobre as células principais do ducto coletor, aumentando a reabsorção de Na^+ (e, conseqüentemente, de água). A reabsorção aumentada de Na^+ aumenta o volume intravascular, resultando, portanto, em elevação da pressão arterial. Os diuréticos interrompem essa resposta homeostática ao diminuir a reabsorção de Na^+ do néfron; os inibidores da enzima conversora de angiotensina (*ECA*) interrompem a formação de angiotensina II; e os antagonistas AT_1 impedem a sinalização da angiotensina II nos órgãos-alvo.

compensada, levando a uma redução sustentada da pressão arterial. Essa hipótese é corroborada pela observação de que o efeito anti-hipertensivo máximo dos tiazídicos é freqüentemente obtido em doses mais baixas do que as necessárias para produzir um efeito diurético máximo. Por conseguinte, os tiazídicos exercem seus efeitos sobre a pressão arterial ao influenciar tanto o débito cardíaco quanto a resistência vascular sistêmica.

O algoritmo de "cuidados por etapas" da Joint National Commission sugere o uso de diuréticos tiazídicos como fármacos de escolha de primeira linha para a maioria dos pacientes, a não ser que haja alguma indicação específica para outro agente anti-hipertensivo (como inibidor da ECA no paciente com diabetes). Essa recomendação provém dos resultados de um estudo clínico em grande escala que observou desfechos

QUADRO 24.3 Diuréticos Utilizados no Tratamento da Hipertensão

FÁRMACO	DURAÇÃO DE AÇÃO (HORAS)
Diuréticos Tiazídicos	
Clorotiazida	6-12
Clortalidona	48-72
Hidroclorotiazida	16-24
Indapamida	24
Metolazona	24
Diuréticos de Alça	
Ácido etacrínico	4-5
Bumetanida	4-5
Furosemida	4-5
Torsemida	6-8
Diuréticos Poupadores de Potássio	
Amilorida	6-24
Eplerenona	24
Espironolactona	72-96
Triantereno	8-12

favoráveis e uma redução do custo em associação à terapia com tiazídicos.

Os **diuréticos de alça** (por exemplo, **furosemida**) são raramente prescritos para o tratamento da hipertensão leve ou moderada. Tipicamente, esses fármacos possuem duração de ação relativamente curta (4-6 h), e, a despeito da acentuada diurese que ocorre após a sua administração, sua eficácia anti-hipertensiva é, com freqüência, modesta. Acredita-se que esse impacto modesto sobre a pressão arterial seja devido à ativação de respostas compensatórias envolvendo os reguladores neuro-humorais do volume intravascular e da resistência vascular sistêmica. *Todavia, existem várias situações clínicas bem conhecidas em que os diuréticos de alça são preferíveis aos tiazídicos, incluindo hipertensão maligna* (ver adiante) *e hipertensão baseada no volume em pacientes com doença renal crônica avançada.*

Os **diuréticos poupadores de K^+** (por exemplo, **espironolactona, triantereno, amilorida**) são menos eficazes do que os diuréticos tiazídicos e diuréticos de alça e são utilizados primariamente em associação com outros diuréticos, com a finalidade de atenuar ou de corrigir a caliurese (excreção de K^+) induzida por fármaco e o conseqüente desenvolvimento de hipocalemia. *A espironolactona é um antagonista dos receptores de aldosterona particularmente efetivo no tratamento da hipertensão secundária causada por hiperaldosteronismo.* A hipocalemia constitui um efeito colateral metabólico comum dos diuréticos tiazídicos e diuréticos de alça, que inibem a reabsorção de Na^+ nos segmentos mais proximais do néfron e aumentam, conseqüentemente, o aporte de Na^+ e de água aos segmentos distais do néfron. O aporte distal aumentado de Na^+ resulta em aumento compensatório da reabsorção de Na^+ no túbulo distal, que está acoplado a um aumento da excreção de K^+. Como este último efeito é mediado pela aldosterona (ver Cap. 20), os diuréticos poupadores de K^+ atenuam esse efeito e, portanto, ajudam a manter os níveis séricos normais de potássio. É preciso ressaltar que tanto os inibidores da ECA (que diminuem a atividade da aldosterona e a excreção de K^+) quanto os suplementos de K^+ devem ser diminuídos ou eliminados nos pacientes em uso de diuréticos poupadores de K^+, visto que foi relatada a ocorrência de hipercalemia potencialmente fatal em associação ao uso clínico dos agentes poupadores de K^+.

INFRA-REGULAÇÃO DO TÔNUS SIMPÁTICO

Os fármacos que modulam a atividade adrenérgica são discutidos de modo detalhado no Cap. 9, de modo que convém consultar esse capítulo para uma descrição detalhada da distribuição tecidual dos receptores α e β e dos efeitos cardiovasculares mediados por esses receptores. *Os agentes simpaticolíticos utilizados no tratamento da hipertensão possuem dois mecanismos principais: redução da resistência vascular sistêmica e/ou redução do débito cardíaco.* Do ponto de vista clínico, esses agentes são amplamente divididos em antagonistas dos receptores β-adrenérgicos, antagonistas dos receptores α-adrenérgicos e simpaticolíticos centrais.

Antagonistas dos Receptores β-Adrenérgicos

Os antagonistas dos receptores β-adrenérgicos (por exemplo, **propranolol, metoprolol, atenolol**) constituem agentes de primeira linha comumente prescritos no tratamento da hipertensão. Os efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos desses fármacos (e a conseqüente redução que ocorre na freqüência cardíaca, no volume sistólico e no débito cardíaco) são responsáveis pelo efeito anti-hipertensivo inicial dos antagonistas β. Foi também relatada uma diminuição do tônus vasomotor, com conseqüente redução da resistência vascular sistêmica, com o uso de tratamento mais prolongado.

A redução do tônus vasomotor induzida pelos antagonistas β parece ser paradoxal, visto que os receptores β_2-adrenérgicos na vasculatura periférica medeiam a vasodilatação. Todavia, o antagonismo dos receptores β_1-adrenérgicos no rim diminui a secreção de renina e, portanto, reduz a produção do vasoconstritor potente, a angiotensina II. Este último efeito provavelmente predomina, mesmo quando são administrados antagonistas não-seletivos dos receptores β. Embora os antagonistas β reduzam efetivamente a pressão arterial em pacientes hipertensos, esses fármacos tipicamente não produzem hipotensão em indivíduos com pressão arterial normal. O aumento da atividade simpática basal nos pacientes hipertensos pode explicar, em parte, a eficácia dos antagonistas β na redução da pressão arterial nesses indivíduos. Em contrapartida, a ativação basal dos receptores β em indivíduos normais pode ser suficientemente baixa para que os antagonistas do receptor exerçam pouco efeito hemodinâmico. O tratamento com antagonistas β tem sido associado a uma elevação dos níveis séricos de triglicerídios e redução dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL); a importância clínica desses efeitos metabólicos potencialmente prejudiciais ainda não foi esclarecida. Os efeitos colaterais não-cardíacos do tratamento com antagonistas β podem incluir exacerbação da intolerância à glicose (hiperglicemia), sedação, impotência, depressão e broncoconstrição.

Dispõe-se de antagonistas α-β mistos (por exemplo, **labetalol**) em formulações tanto orais quanto parenterais. A administração intravenosa de labetalol provoca uma redução considerável da pressão arterial e tem ampla aplicação no tratamento de emergências hipertensivas. O labetalol oral também é utilizado no tratamento a longo prazo da hipertensão. Uma vantagem potencial desse fármaco reside no fato de a redução

da pressão arterial obtida pela diminuição da resistência vascular sistêmica (através de antagonismo dos receptores α_1) não estar associada ao aumento reflexo da freqüência cardíaca ou do débito cardíaco (visto que os receptores β_1 cardíacos também são antagonizados) que pode ocorrer quando se utilizam agentes vasodilatadores puros como monoterapia.

Antagonistas dos Receptores α-Adrenérgicos

Os antagonistas α_1-adrenérgicos (por exemplo, **prazosin**, **terazosin**, **doxazosin**) são também utilizados no tratamento da pressão arterial elevada. Os antagonistas α_1-adrenérgicos inibem o tônus vasomotor periférico, reduzindo a vasoconstrição e diminuindo a resistência vascular sistêmica. A ausência de efeitos adversos sobre o perfil dos lipídios séricos durante o tratamento a longo prazo com antagonistas α_1-adrenérgicos é freqüentemente citada como uma notável vantagem desses fármacos em relação a outras medicações anti-hipertensivas. Todavia, o benefício a longo prazo dessa vantagem, se houver, ainda não foi estabelecido em estudos clínicos randomizados. Além disso, em um estudo clínico de grande porte comparando os diferentes agentes anti-hipertensivos, foi constatada uma incidência aumentada de insuficiência cardíaca no grupo randomizado para o doxazosin.

Os antagonistas α-adrenérgicos não-seletivos (por exemplo, **fenoxibenzamina**, **fentolamina**) não são utilizados no tratamento a longo prazo da hipertensão, visto que o seu uso prolongado pode resultar em respostas compensatórias excessivas. Por exemplo, o antagonismo dos receptores α_2-adrenérgicos centrais desinibe o efluxo simpático, resultando em taquicardia reflexa não-oposta. Todavia, *esses agentes estão indicados para o tratamento do feocromocitoma*.

Simpaticolíticos Centrais

Os agonistas α_2-adrenérgicos **metildopa**, **clonidina** e **guanabenzo** reduzem o efluxo simpático da medula oblonga, com conseqüente redução da freqüência cardíaca, contratilidade e tônus vasomotor. Esses fármacos, que estão disponíveis em formulações orais (a clonidina também está disponível na forma de disco transdérmico), eram amplamente utilizados no passado, a despeito de seu perfil de efeitos adversos desfavorável. A disponibilidade de múltiplos agentes alternativos, bem como a atual tendência a utilizar esquemas de múltiplos fármacos em doses submáximas, diminuiu consideravelmente o papel clínico dos agonistas α_2 no tratamento da hipertensão.

Os bloqueadores ganglionares (por exemplo, **trimetafan**, **hexametônio**) inibem a atividade nicotínica colinérgica nos gânglios simpáticos. Esses agentes mostram-se extremamente efetivos para reduzir a pressão arterial. Todavia os bloqueadores ganglionares só possuem interesse histórico em virtude dos efeitos adversos graves do bloqueio parassimpático e simpático (por exemplo, constipação, visão turva, disfunção sexual e hipotensão ortostática).

Alguns agentes simpaticolíticos (por exemplo, **reserpina**, **guanetidina**) são captados nas terminações dos neurônios adrenérgicos pós-ganglionares, onde induzem uma depleção a longo prazo do neurotransmissor das vesículas sinápticas contendo norepinefrina (ver Cap. 9). Esses agentes reduzem a pressão arterial ao diminuir a atividade do sistema nervoso simpático. Todavia, a reserpina e a guanetidina desempenham apenas um pequeno papel no tratamento atual da hipertensão, devido a seu perfil de efeitos adversos significativos, que incluem depressão grave (reserpina), hipotensão ortostática e disfunção sexual (guanetidina).

MODULAÇÃO DO TÔNUS DO MÚSCULO LISO VASCULAR

Conforme discutido no Cap. 21, o tônus vascular depende do grau de contração do músculo liso vascular. Os vasodilatadores reduzem a resistência vascular sistêmica, uma vez que atuam sobre o músculo liso arteriolar e/ou o endotélio vascular. Os principais mecanismos de ação dos vasodilatadores arteriais consistem em bloqueio dos canais de Ca^{2+} e abertura dos canais de K^+ metabotrópicos.

Bloqueadores dos Canais de Ca^{2+}

Os bloqueadores dos canais de Ca^{2+} (por exemplo, **verapamil**, **diltiazem**, **nifedipina**, **anlodipina**) são agentes orais amplamente utilizados no tratamento a longo prazo da hipertensão. Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) possuem uma variedade de efeitos hemodinâmicos, refletindo os múltiplos locais em que o cálcio está envolvido nos eventos elétricos e mecânicos do ciclo cardíaco e na regulação vascular. Esses fármacos podem atuar como vasodilatadores arteriais, agentes inotrópicos negativos e/ou agentes cronotrópicos negativos. Os agentes da diidropiridina, a nifedipina e a anlodipina, atuam primariamente como vasodilatadores. Por outro lado, os agentes não-diidropiridina, o verapamil e o diltiazem, atuam principalmente como agentes inotrópicos e cronotrópicos negativos, com conseqüente redução da contratilidade do miocárdio, da freqüência cardíaca e da condução de impulsos. Por conseguinte, *os BCC podem reduzir a pressão arterial através de uma diminuição da resistência vascular sistêmica e do débito cardíaco*. Com freqüência, os BCC são utilizados em associação com outros fármacos cardioativos, seja como componentes de um esquema anti-hipertensivo de múltiplos fármacos ou para tratamento anti-hipertensivo e antianginoso combinado em pacientes com cardiopatia isquêmica (CI).

Em virtude dos efeitos farmacodinâmicos distintos dos diferentes BCC, os efeitos adversos potenciais da terapia com BCC (incluindo interações adversas com outros tratamentos cardiovasculares) são específicos de cada agente. Os agentes não-diidropiridina devem ser utilizados com cautela em pacientes que apresentam comprometimento da função sistólica VE, visto que esses fármacos podem exacerbar a insuficiência cardíaca sistólica (ver adiante). Esses fármacos também devem ser utilizados com cautela em pacientes com doença do sistema de condução, visto que podem potencializar anormalidades funcionais do nó sinoatrial (SA) e do nó atrioventricular (AV). A cautela em ambas as situações é particularmente relevante para pacientes submetidos a tratamento concomitante com antagonistas β.

Ativadores dos Canais de K^+

O **minoxidil** e a **hidralazina** são vasodilatadores arteriais disponíveis por via oral utilizados no tratamento a longo prazo da hipertensão. O minoxidil é um ativador do canal de K^+ metabotrópico que hiperpolariza as células musculares lisas vasculares, atenuando, assim, a resposta celular a estímulos despolarizantes. A hidralazina é um vasodilatador menos poderoso, cujo mecanismo de ação permanece incerto. Tanto o minoxidil quanto a hidralazina podem causar retenção compensatória de Na^+ e H_2O, bem como taquicardia reflexa; esses efeitos adversos são mais freqüentes e mais graves com o minoxidil do que com a hidralazina. O uso concomitante de um antagonista β e de um diurético pode atenuar esses efeitos adversos compensatórios. O uso da hidralazina é limitado pela

ocorrência freqüente de tolerância e taquifilaxia ao fármaco. Além disso, aumentos na dose diária total de hidralazina podem estar associados a uma síndrome de lúpus induzida por fármaco. Em virtude do perfil de segurança mais favorável dos bloqueadores dos canais de Ca^{2+}, o uso do minoxidil é, hoje em dia, em grande parte restrito a pacientes com hipertensão grave refratária a outros tratamentos farmacológicos. É interessante assinalar que a hidralazina (em associação com dinitrato de isossorbida) surgiu atualmente como terapia adjuvante (isto é, em pacientes que já estão sendo tratados com um inibidor da ECA e um antagonista β) no tratamento da insuficiência cardíaca sistólica em pacientes afro-americanos.

MODULAÇÃO DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Os bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona incluem os inibidores da ECA (por exemplo, **captopril**, **enalapril**, **lisinopril**) e os antagonistas do receptor de angiotensina (AT_1) (por exemplo, **losartan**, **valsartana**). Esses fármacos estão sendo cada vez mais utilizados no tratamento da hipertensão.

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

Os inibidores da ECA impedem a conversão da angiotensina I em angiotensina II mediada pela ECA, resultando em diminuição dos níveis circulantes de angiotensina II e de aldosterona. Ao diminuir os níveis de angiotensina II, os inibidores da ECA reduzem a resistência vascular sistêmica e, portanto, diminuem a impedância à ejeção VE. Ao diminuir os níveis de aldosterona, esses agentes também promovem a natriurese e, conseqüentemente, reduzem o volume intravascular. Os inibidores da ECA também diminuem a degradação de bradicinina, e o conseqüente aumento nos níveis circulantes de bradicinina provoca vasodilatação. *Os inibidores da ECA mostram-se efetivos em pacientes com hipertensão hiper-reninêmica; todavia, esses agentes também reduzem a pressão arterial em pacientes com níveis circulantes baixos a normais de renina.* A eficiência dos inibidores da ECA como agentes anti-hipertensivos em pacientes com atividade baixa a normal da renina plasmática pode ser devida à potencialização dos efeitos vasodilatadores da bradicinina, embora essa hipótese ainda não tenha sido comprovada.

O tratamento com inibidores da ECA é tão efetivo quanto o uso de diuréticos tiazídicos ou de antagonistas β no tratamento da hipertensão. Os inibidores da ECA são agentes anti-hipertensivos interessantes, visto que parecem ter benefícios exclusivos (por exemplo, diminuição da perda da função renal em pacientes com doença renal crônica) e relativamente poucos efeitos adversos (os inibidores da ECA não aumentam o risco de hipocalemia nem provocam elevação dos níveis séricos de glicose ou lipídios). Apesar dessas características atraentes, é preciso ressaltar que, pelo menos em um grande estudo clínico de comparação, os diuréticos tiazídicos foram mais cardioprotetores do que os inibidores da ECA.

Os inibidores da ECA devem ser administrados com cautela a pacientes com depleção do volume intravascular. Esses pacientes podem apresentar redução da perfusão renal em condições basais, levando a um aumento compensatório da renina e angiotensina II. Esse aumento da angiotensina II constitui um dos mecanismos fisiológicos pelos quais a taxa de filtração glomerular (TFG) é mantida na presença de hipoperfusão renal relativa. A administração de inibidores da ECA a esses pacientes pode romper esse mecanismo auto-regulador, levando ao desenvolvimento de insuficiência renal. Esse mesmo mecanismo auto-regulador constitui a base para a contra-indicação dos inibidores da ECA para pacientes com estenose bilateral da artéria renal (ou estenose unilateral em pacientes com um único rim). Apesar dessas cautelas, convém salientar que *os inibidores da ECA são considerados como agentes preferidos no tratamento do paciente diabético hipertenso,* visto que foi constatado que eles retardam o início e a evolução da doença glomerular diabética, através de efeitos favoráveis sobre a pressão intraglomerular.

Antagonistas AT_1 (Bloqueadores do Receptor de Angiotensina)

Os antagonistas do receptor de angiotensina II (AT_1) (também conhecidos como **bloqueadores do receptor de angiotensina** ou **BRA**) são agentes anti-hipertensivos orais que antagonizam competitivamente a ligação da angiotensina II a seus receptores AT_1 cognatos. Além de seu efeito anti-hipertensivo, esses fármacos também podem diminuir a proliferação reativa da íntima arteriolar. À semelhança dos inibidores da ECA, os antagonistas AT_1 mostram-se efetivos na redução da pressão arterial e, algumas vezes, substituem os inibidores da ECA em pacientes com tosse induzida por inibidores da ECA. A tosse, que constitui um efeito colateral comum do tratamento com inibidores da ECA, resulta de um aumento dos níveis de bradicinina induzido por esses fármacos; com freqüência, esse efeito colateral leva à não-aderência do paciente ao tratamento ou à sua interrupção. Como os antagonistas AT_1 não afetam a atividade da enzima conversora responsável pela degradação da bradicinina, a tosse não constitui um efeito colateral do tratamento com BRA.

MONOTERAPIA E CUIDADOS POR ETAPAS

A **monoterapia** (tratamento com um único fármaco) é freqüentemente suficiente para normalizar a pressão arterial em pacientes com hipertensão leve. Essa abordagem pode melhorar a aderência do paciente ao tratamento e evitar o risco de interações medicamentosas potenciais. Existe controvérsia quanto aos agentes anti-hipertensivos preferidos para tratamento inicial. Foi constatado que os diuréticos tiazídicos, os inibidores da ECA, os antagonistas AT_1, os antagonistas β e os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) assemelham-se quanto à sua eficácia em reduzir a pressão arterial (cada um deles reduz efetivamente a pressão arterial em 30 a 50% dos pacientes). Basicamente, o agente ideal é aquele que reduz a pressão arterial do paciente para a faixa ótima, com o menor número de efeitos adversos. Com freqüência, a toxicidade dos fármacos está relacionada com a sua dose, e, por conseguinte, o médico deve considerar cuidadosamente o uso de agentes "sinérgicos" em doses mais baixas, particularmente se o controle da pressão arterial for marginal ou inadequado. Um bom exemplo do uso de agentes sinérgicos é a combinação de um diurético tiazídico com um inibidor da ECA. Ao induzir um ligeiro grau de depleção de volume, os diuréticos tiazídicos ativam o sistema renina-angiotensina. Se essa resposta for bloqueada por um inibidor da ECA, o efeito anti-hipertensivo do tiazídico é então potencializado. Além disso, a inibição do sistema renina-angiotensina por si só promove a natriurese. Por fim, a combinação de um tiazídico com um inibidor da ECA diminui a resistência vascular sistêmica.

Todavia, certas circunstâncias clínicas favorecem o uso inicial de uma classe específica de agentes anti-hipertensivos (Quadro 24.4). Assim, os antagonistas β constituem os fármacos de escolha para pacientes com história de infarto do miocárdio (IM). Os inibidores da ECA são recomendados para pacientes com disfunção ventricular esquerda, diabetes e/ou doença renal crônica. A hipertensão associada à retenção de volume na síndrome nefrótica responde de modo satisfatório aos diuréticos. Os inibidores da ECA também são utilizados na síndrome nefrótica para atenuar o grau de proteinúria.

Os **cuidados por etapas** no tratamento da hipertensão referem-se ao acréscimo gradual e progressivo de fármacos ao esquema terapêutico. A terapia de combinação baseia-se no uso de agentes com mecanismos distintos de ação; além disso, ressalta o uso de doses submáximas dos fármacos na tentativa de minimizar os efeitos adversos potenciais e toxicidades. Embora as primeiras interações na abordagem dos cuidados por etapas tenham sido um tanto rígidas, os algoritmos mais recentes fornecem uma latitude muito mais vasta na seleção da seqüência de acréscimo das várias classes de fármacos. Os algoritmos atuais para tratamento reconhecem que qualquer fármaco em particular provavelmente terá efeitos sobre mais de um dos sistemas inter-relacionados que regulam a função circulatória. Por exemplo, a redução inicial da pressão arterial média induzida por vasodilatadores arteriais de ação curta, como a hidralazina ou a nifedipina, ativa mecanismos compensatórios, que podem resultar em taquicardia significativa e retenção de Na^+ e H_2O. A adição de um agente simpaticolítico (por exemplo, metoprolol) e/ou de um diurético (por exemplo, hidroclorotiazida) pode atenuar essas respostas compensatórias. Além disso, os avanços farmacêuticos propiciaram o desenvolvimento de novas formulações de fármacos capazes de alterar a cinética do metabolismo e da eliminação dos fármacos. Por exemplo, o problema da taquicardia compensatória em resposta ao uso de BCC de ação curta da classe das diidropiridinas foi, em grande parte, solucionado com o desenvolvimento de formulações de liberação prolongada e de fármacos alternativos com perfis farmacocinéticos mais favoráveis (ver Cap. 21).

POSSÍVEIS FATORES DEMOGRÁFICOS

Foi relatado que certas classes de agentes anti-hipertensivos são mais efetivas do que outras em populações especiais. Alguns dados também sugerem que as diversas etiologias distintas da hipertensão podem ser mais ou menos prevalentes em diferentes populações.

Os pacientes idosos tendem a responder mais favoravelmente a diuréticos e a bloqueadores dos canais de Ca^{2+} diidropiridínicos do que a outros agentes anti-hipertensivos. Os antagonistas β têm mais tendência a causar disfunção do nó SA ou do nó AV ou a comprometer a função do miocárdio nos pacientes idosos; esses efeitos provavelmente estão relacionados com a maior prevalência de doença do sistema de condução e de disfunção sistólica VE nesses pacientes. Os pacientes idosos também têm tendência a apresentar níveis circulantes diminuídos de renina, e há relatos que eles são menos responsivos aos inibidores da ECA.

Foi constatado que a hipertensão em pacientes de descendência africana é mais responsiva a diuréticos e a bloqueadores dos canais de Ca^{2+} do que a antagonistas β e inibidores da ECA. (Uma notável exceção é a resposta favorável observada em indivíduos afro-americanos jovens ao tratamento com antagonistas β.) Os relatos indicam que alguns indivíduos afro-americanos apresentam níveis circulantes mais baixos de renina, o que pode explicar a observação de que os inibidores da ECA são menos efetivos nesses pacientes. Relatos recentes demonstraram que a prevalência de sensibilidade ao Na^+ está consideravelmente aumentada em alguns indivíduos afro-americanos, incluindo tanto a coorte hipertensa quanto a normotensa. Embora tenha sido bem menos estudada, há algumas evidências de uma responsividade diferencial às diversas classes de agentes anti-hipertensivos em coortes asiáticas e hispânicas com hipertensão.

Apesar dessas observações demográficas, o benefício clínico da escolha de fármacos com base na responsividade diferencial a classes específicas ainda não foi avaliado de modo sistemático. Por exemplo, embora se tenha constatado que os pacientes idosos são menos responsivos aos antagonistas β, os resultados do Systolic Hypertension in the Elderly Project (SHEP Trial) indicam

QUADRO 24.4 Indicações e Contra-Indicações Relativas dos Agentes Anti-Hipertensivos

CLASSE DE FÁRMACOS	INDICAÇÕES	CONTRA-INDICAÇÕES
Diuréticos	Insuficiência cardíaca Hipertensão sistólica	Gota
Antagonistas β	Coronariopatia Insuficiência cardíaca Enxaqueca Taquiarritmias	Asma Bloqueio cardíaco
Antagonistas α	Hipertrofia prostática	Insuficiência cardíaca
Bloqueadores dos canais de cálcio	Hipertensão sistólica	Bloqueio cardíaco
Inibidores da ECA	Nefropatia diabética ou outra nefropatia Insuficiência cardíaca Infarto do miocárdio anterior	Estenose bilateral da artéria renal Hipercalemia Gravidez
Antagonistas AT_1	Tosse associada a inibidores da ECA Nefropatia diabética ou outra nefropatia Insuficiência cardíaca	Estenose bilateral da artéria renal Hipercalemia Gravidez

que os antagonistas β e os diuréticos estão, de fato, associados a uma redução da taxa de mortalidade, e esse efeito favorável do tratamento pode ser demonstrado dentro de vários anos após a sua instituição. De forma semelhante, embora alguns relatos tenham sugerido que os indivíduos afro-americanos são menos responsivos aos antagonistas β e aos inibidores da ECA, seria difícil aplicar essas observações ao tratamento de um paciente afro-americano diabético e hipertenso com doença renal crônica, ou recomendar o uso de um diurético tiazídico a um paciente afro-americano hipertenso com história pregressa de IM. Por fim, deve-se ressaltar mais uma vez que o risco de efeitos adversos relacionados com a hipertensão não pode ser explicado apenas pelo grau de elevação da pressão arterial. Por outro lado, o espectro dos benefícios do tratamento não pode ser explicado tão-somente pelo grau de redução da pressão arterial. Por esses motivos, a observação empírica de que alguns agentes anti-hipertensivos não reduzem tão efetivamente a pressão arterial em alguns pacientes não significa necessariamente que esses mesmos fármacos serão menos efetivos na prevenção de futura morbidade e mortalidade da doença cardiovascular nesses pacientes. Definitivamente, existe a necessidade de realizar mais pesquisas.

CRISE HIPERTENSIVA

O termo **crise hipertensiva** refere-se às síndromes clínicas caracterizadas por elevações intensas (tipicamente agudas) da pressão arterial. Essa elevação abrupta da pressão arterial pode causar lesão vascular aguda e lesão dos órgãos-alvo. Embora a maioria dos casos de hipertensão grave tenha sido, no passado, designada como "crise hipertensiva" ou "hipertensão maligna", a prática atual procura diferenciar os pacientes em que a elevação da pressão arterial e a lesão vascular são agudas (**emergência hipertensiva**) da coorte de pacientes nos quais a evolução temporal da elevação da pressão arterial é mais gradual e a lesão dos órgãos-alvo é crônica e lentamente progressiva.

Uma emergência hipertensiva verdadeira é uma afecção potencialmente fatal em que a elevação intensa e aguda da pressão arterial está associada a lesão vascular aguda. Clinicamente, a lesão vascular pode manifestar-se na forma de hemorragias da retina, papiledema, encefalopatia e insuficiência renal aguda (ou aguda superposta à insuficiência renal crônica); com freqüência, essa síndrome está associada a insuficiência ventricular esquerda aguda. A patogenia da hipertensão maligna ainda não foi esclarecida. Todavia, é provável que a **necrose arteriolar fibrinóide** possa contribuir para os sinais e sintomas dessa síndrome. A necrose arteriolar fibrinóide de leitos vasculares específicos pode resultar em lesão vascular aguda e hipoperfusão dos órgãos-alvo (por exemplo, insuficiência renal, acidente vascular cerebral). A necrose arteriolar fibrinóide também pode resultar em anemia hemolítica microangiopática.

O tratamento de pacientes com emergência hipertensiva exige uma rápida redução da pressão arterial para evitar a lesão dos órgãos-alvo. As classes de fármacos utilizadas no tratamento dessa emergência incluem vasodilatadores parenterais (por exemplo, nitroprussiato), diuréticos (por exemplo, furosemida) e/ou antagonistas β (por exemplo, labetalol). Devido ao caráter agudo da síndrome e à necessidade de titular cuidadosamente esses poderosos agentes anti-hipertensivos, os pacientes são hospitalizados para receber tratamento. Uma vez controlado o episódio agudo, a redução subseqüente da pressão arterial para a faixa normal do paciente é então empreendida com mais cautela, no decorrer de um maior período de tempo (12 a 24 horas), num esforço de diminuir o risco de hipoperfusão dos órgãos críticos, bem como a extensão da lesão vascular.

Embora a hipertensão maligna seja uma emergência médica potencialmente fatal, trata-se de uma expressão incomum da doença hipertensiva, que ocorre em bem menos de 1% dos pacientes hipertensos. Os casos de **urgência hipertensiva** são mais comuns; nessa situação, a elevação da pressão arterial é menos aguda, e a doença dos órgãos-alvo já se encontra presente há algum tempo. As afecções que ilustram a urgência hipertensiva incluem o acidente vascular cerebral ou o IM acompanhado de acentuada elevação da pressão arterial ou a insuficiência cardíaca esquerda aguda com hipertensão grave.

■ Caso, Parte II: Cardiopatia Isquêmica

A hipertensão do Sr. N é tratada com um antagonista β e um inibidor da ECA. O paciente retorna para visitas de acompanhamento depois de 1 mês e de 6 meses e declara que está passando bem. Obedece rigorosamente ao esquema clínico prescrito e verifica uma melhora definida na sua capacidade de atividade física. Nesse momento, as medidas regulares da pressão arterial são de 130 a 150/86 a 90 mm Hg. O perfil dos lipídios séricos é notável pelo aumento do colesterol total, com elevação moderada das LDL. Acrescenta-se aspirina em baixas doses ao esquema. O tratamento com um agente para redução dos lipídios também é recomendado, porém o Sr. N não aceita e solicita que o perfil de lipídios seja novamente avaliado depois de um período de dieta e mudanças no seu estilo de vida.

Uma prova de esforço realizada 1 ano após a primeira visita do paciente é notável pela melhora da capacidade de exercício (carga de 10 MET), com atenuação da freqüência cardíaca e da pressão arterial no pico do exercício (120/min e 190/90 mm Hg, respectivamente); não há evidências de isquemia do miocárdio com base nos critérios do ECG. A determinação repetida do colesterol LDL encontra-se dentro da faixa normal. Os medicamentos do Sr. N (aspirina, antagonista β e inibidor da ECA) são mantidos, e estabelece-se um acompanhamento de rotina.

Uma semana depois, o Sr. N apresenta uma intensa pressão torácica retroesternal de início repentino. O paciente está visivelmente diaforético e dispnéico. É levado até o departamento de emergência local, onde o ECG revela taquicardia sinusal e elevação do segmento ST nas derivações inferiores. Efetua-se um cateterismo cardíaco de emergência, que confirma a oclusão total de uma artéria coronária direita dominante, e efetua-se uma angioplastia coronariana transluminal percutânea (ACTP) com colocação de *stent*. O procedimento é bem-sucedido, e o paciente permanece hemodinamicamente estável e sem dor torácica. O ECG e as alterações das enzimas séricas (creatinocinase [CK] máxima, 2.400 UI/L [normal, 60 a 400 UI/L]; fração da isoforma cardíaca [MB] positiva) são compatíveis com um IM em evolução. Um novo ecocardiograma realizado imediatamente antes da alta do paciente revela hipertrofia ventricular esquerda concêntrica com fração de ejeção ventricular esquerda de 35% (normal, >55%); a parede inferior da base até o ápice está assimétrica, com adelgaçamento do miocárdio nessa região acinética.

QUESTÕES

- **1.** Qual o tipo apropriado de agente regulador de lipídios para esse paciente?
- **2.** Quais as intervenções farmacológicas apropriadas durante um intervalo entre a avaliação do paciente no departamento de emergência e a realização do cateterismo cardíaco?
- **3.** Quais os componentes farmacológicos críticos do esquema de tratamento pós-infarto do miocárdio na presença de disfunção ventricular esquerda?

FISIOPATOLOGIA DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA

A cardiopatia isquêmica (CI), que constitui a principal causa de mortalidade nos Estados Unidos, é responsável por mais de 500.000 mortes por ano. Desde o advento das unidades de terapia intensiva cardíacas no início da década de 1960, a melhor compreensão da biologia da CI levou a um espectro de avanços diagnósticos e terapêuticos. Esses progressos, somados a uma maior conscientização da população, estilos de vida mais saudáveis e esforços contínuos visando melhorar as estratégias de prevenção tanto primária quanto secundária, levaram a uma redução significativa da taxa de mortalidade dos pacientes que apresentam CI.

Quanto à farmacoterapia, a CI pode ser dividida em duas amplas categorias: a **coronariopatia** (CP) **crônica** e as **síndromes coronarianas agudas** (SCA). Cada uma dessas apresentações clínicas da CI possui uma patogenia distinta, e, por conseguinte, as estratégias farmacológicas empregadas no tratamento dessas entidades clínicas distintas diferem na sua ênfase. O objetivo terapêutico nos pacientes com CP crônica consiste em *manter o equilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio do miocárdio;* nos pacientes com SCA, a meta *é restaurar e/ou manter a desobstrução da luz vascular coronariana* (Fig. 24.4).

CORONARIOPATIA CRÔNICA

CP crônica caracteriza-se por uma redução da reserva vasodilatadora coronariana. Em condições de estresse hiperêmico (isto é, estresse que exige um aumento do fluxo sangüíneo), isso pode resultar em desequilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio do miocárdio, resultando em anormalidades cardíacas funcionais (contração deficiente da porção isquêmica do miocárdio), bem como em sintomas clínicos de CP. A fisiologia básica do suprimento e da demanda de oxigênio do miocárdio é discutida no Cap. 21. Ocorre desequilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio do miocárdio principalmente em conseqüência de redução do fluxo coronariano e disfunção endotelial.

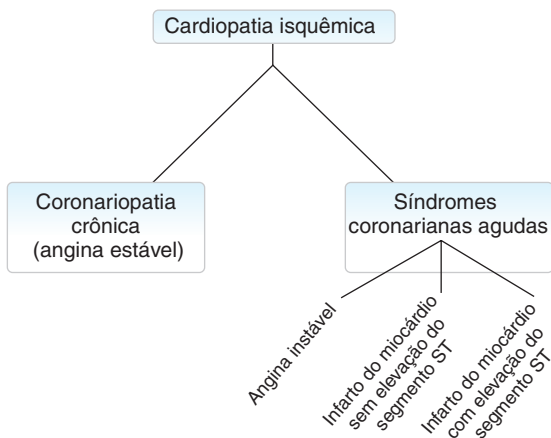



Fig. 24.4 Classificação da cardiopatia isquêmica. A cardiopatia isquêmica é dividida em duas amplas categorias: a coronariopatia crônica e as síndromes coronarianas agudas. A angina estável constitui o protótipo da manifestação da coronariopatia crônica. As síndromes coronarianas agudas abrangem uma série (não necessariamente em progressão linear) de apresentações clínicas, incluindo angina instável, infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST e infarto do miocárdio com elevação do segmento ST.

Redução do Fluxo Coronariano

A vasculatura coronariana é composta de dois tipos de vasos: vasos epicárdicos proximais de grande calibre e vasos endocárdicos distais de pequeno calibre. Os vasos epicárdicos constituem o local mais freqüente de formação de ateroma; na presença de doença, o fluxo sangüíneo total na artéria coronária é limitado pela extensão da estenose dos vasos epicárdicos. Por outro lado, os vasos endocárdicos regulam a resistência vascular coronariana intrínseca em resposta a alterações metabólicas locais. Quando a demanda de oxigênio do miocárdio aumenta, os vasos endocárdicos sofrem dilatação em resposta a fatores metabólicos locais, resultando em aumento regional do fluxo sangüíneo do miocárdio, fornecendo, assim, uma quantidade aumentada de oxigênio a esses tecidos metabolicamente ativos.

A **angina de peito** (Fig. 24.5) constitui a principal manifestação clínica da CP crônica. Esse sintoma caracteriza-se por desconforto semelhante a uma pressão pré-cordial em decorrência da isquemia do miocárdio. A maioria dos pacientes com CP crônica apresenta **angina estável**, uma síndrome clínica em que *ocorre dor torácica isquêmica com cargas de trabalho características e reproduzíveis* (por exemplo, subir um lanço de escadas). Do ponto de vista patológico, a CP crônica está associada ao depósito de ateroma na subíntima das artérias coronárias epicárdicas. Em geral, as placas ateroscleróticas em pacientes com angina estável crônica caracterizam-se por um revestimento fibroso sobrejacente, que é espesso e resistente à ruptura.

A causa imediata da angina de peito consiste em *um desequilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio do miocárdio*. Em condições fisiológicas normais, o fluxo sangüíneo coronariano é cuidadosamente modulado para assegurar uma perfusão tecidual adequada em resposta a níveis variáveis de demanda de oxigênio do miocárdio. Essa capacidade de modulação do fluxo sangüíneo é conhecida como **reserva do fluxo coronariano:**

$$\textbf{RFC = FSC máximo/FSC em repouso}$$

onde RFC é a reserva do fluxo coronariano e FSC é o fluxo sangüíneo coronariano. Nos indivíduos sadios, o FSC máximo é aproximadamente cinco vezes maior do que o FSC em repouso. A diminuição global da RFC está diretamente relacionada com a gravidade da estenose arterial epicárdica. Devido a essa ampla margem de segurança, o FSC em repouso não diminui até que uma estenose epicárdica exceda 80% do diâmetro arterial original. As alterações do FSC máximo podem ser mais facilmente observadas com a atividade física, visto que o FSC máximo começa a diminuir durante o exercício, quando a estenose epicárdica ultrapassa 50% do diâmetro arterial original. Nos pacientes com CP epicárdica crônica, a reserva vasodilatadora coronariana pode estar ainda mais comprometida em decorrência da disfunção endotelial (discutida adiante), resultando em maior redução do FSC. Durante os períodos em que a demanda de oxigênio do miocárdio excede a RFC, ocorre isquemia relacionada com a demanda, e o paciente apresenta angina de peito.

O grau de estenose das artérias epicárdicas e o grau de dilatação compensatória das artérias endocárdicas determinam a conseqüência hemodinâmica de uma placa aterosclerótica (Fig. 24.6). Se as artérias endocárdicas estiverem normais, a ocorrência de estenose epicárdica com estreitamento do diâmetro da luz arterial inferior a 50% não irá reduzir significativamente o fluxo sangüíneo coronariano máximo. Entretanto, se a estenose

Fig. 24.5 Fisiopatologia das síndromes de angina. **A.** As artérias coronárias normais estão amplamente desobstruídas, o endotélio funciona normalmente, e a agregação plaquetária é inibida. **B.** Na angina estável, a placa aterosclerótica e a vasoconstrição inapropriada (causada por lesão endotelial) reduzem o diâmetro da luz do vaso e, por conseguinte, diminuem o fluxo sangüíneo coronariano. **C.** Na angina instável, a ruptura da placa desencadeia a agregação das plaquetas, a formação de trombo e a vasoconstrição. Dependendo do local anatômico de ruptura da placa, esse processo pode progredir para o infarto do miocárdio sem onda Q (sem elevação do segmento ST) ou com onda Q (com elevação do segmento ST). **D.** Na angina variante, não há placas ateroscleróticas, e a isquemia é provocada por vasoespasmo intenso.

produzir um estreitamento de mais de 80% no diâmetro da luz arterial, o vaso endocárdico irá sofrer dilatação para proporcionar uma perfusão adequada ao miocárdio, mesmo em repouso. Pode-se deduzir que a necessidade de dilatação dos vasos endocárdicos em repouso atenua a reserva do fluxo coronariano, visto que esses vasos endocárdicos não poderão sofrer maior dilatação durante o exercício. Essa redução na reserva do fluxo coronariano leva a um fluxo sangüíneo inadequado para o miocárdio durante o estresse hiperêmico. Pode ocorrer isquemia do miocárdio em repouso, quando a estenose das artérias epicárdicas ultrapassa 90% do diâmetro luminal: nessas condições, os vasos endocárdicos são incapazes de manter uma perfusão adequada do miocárdio, mesmo com dilatação máxima.

Disfunção Endotelial

A disfunção endotelial é um termo geral para referir-se a uma regulação patológica das células endoteliais. Clinicamente, a disfunção endotelial manifesta-se por um tônus vascular e propriedades protrombóticas anormais.

O tônus vascular anormal resulta da desregulação do controle endotelial da contração do músculo liso: os leitos arteriais com disfunção endotelial são incapazes de sofrer dilatação em resposta a estímulos hiperêmicos. Por exemplo, quando um estresse mental ou um esforço físico desencadeiam a ativação do sistema nervoso simpático (SNS), duas forças opostas atuam sobre o endotélio vascular coronariano: a vasoconstrição mediada pelas catecolaminas e a vasodilatação mediada pelo óxido nítrico (NO). Normalmente, a liberação endotelial de NO é estimulada pelo estresse de cisalhamento sobre o endotélio vascular coronariano, que resulta do aumento do fluxo sangüíneo. Por fim, os efeitos vasodilatadores do NO predominam sobre os efeitos vasoconstritores da ativação do SNS, e o efeito global consiste em vasodilatação coronariana. Entretanto, quando o endotélio vascular está lesado, a produção de vasodilatadores endoteliais encontra-se diminuída, e predomina a vasoconstrição mediada pelas catecolaminas.

Como o endotélio também desempenha um papel crucial na regulação da ativação das plaquetas e na cascata da coagulação, a disfunção endotelial pode promover a coagulação sangüínea (trombose) no local de lesão endotelial. O NO e a prostaciclina derivados do endotélio exercem efeitos antiplaquetários significativos, e as moléculas sobre a superfície das células endoteliais sadias possuem propriedades anticoagulantes notáveis (ver Cap. 22). A lesão endotelial diminui esses mecanismos antiplaquetários e anticoagulantes endógenos, levando a um predomínio local de fatores pró-coagulantes e aumentando a probabilidade de ativação das plaquetas e da cascata da coagulação.

SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS

As síndromes coronarianas agudas (SCA) são mais freqüentemente causadas por fissura ou ruptura de placas ateroscleróticas. Essas denominadas **placas instáveis** ou **vulneráveis** caracterizam-se por revestimentos fibrosos finos sujeitos a ruptura. A ruptura da placa resulta na exposição de fatores pró-coagulantes, como o colágeno subendotelial (Fig. 24.7), que ativam as plaquetas e a cascata da coagulação. Em condições fisiológicas, a hemostasia no local de lesão vascular é autolimitada por mecanismos anticoagulantes endógenos (ver Cap. 22). Todavia, o endotélio disfuncional que recobre a placa aterosclerótica é incapaz de elaborar fatores anticoagulantes suficientes para controlar a extensão da formação de coágulo. A coagulação descontrolada pode levar à formação intraluminal de trombos, resultando em isquemia miocárdica e, potencialmente, em lesão irreversível do miocárdio.

Os três subtipos de síndromes coronarianas agudas são a angina instável, o IM sem elevação do segmento ST e o IM com elevação do segmento ST. Na **angina instável**, o paciente apresenta uma aceleração na freqüência ou na intensidade da dor torácica, dor anginosa de início recente ou dor torácica anginosa característica que surge subitamente em repouso. Não há evidências enzimáticas de infarto tecidual (por exemplo, elevação dos níveis de troponina) na angina instável, porém os pacientes correm alto risco de IM, devido à presença de uma superfície pró-trombótica ativa no local de ruptura da placa.

Ocorre **infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST** quando uma placa instável sofre ruptura súbita e compromete significativamente (mas não oclui por completo) a luz de uma artéria coronária epicárdica. Como a artéria está parcialmente ocluída, e existe uma superfície pró-trombótica persistente no local de ruptura da placa, os pacientes com IM sem elevação

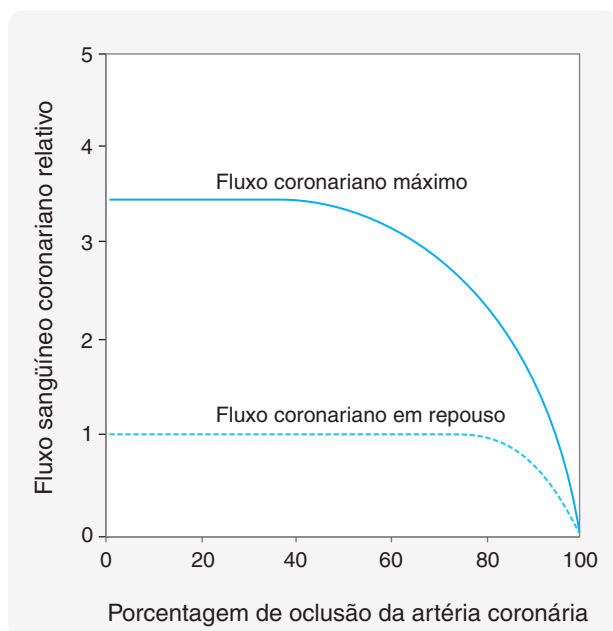



Fig. 24.6 Efeito da oclusão da artéria coronária sobre o fluxo sangüíneo coronariano máximo e em repouso. A *linha tracejada* ilustra o fluxo sangüíneo coronariano em repouso, enquanto a *linha sólida* representa o fluxo sangüíneo máximo quando ocorre dilatação total das artérias coronárias distais. A comparação dessas duas linhas mostra que o fluxo sangüíneo coronariano máximo está comprometido quando a lesão causa oclusão de mais de cerca de 50% da luz arterial, enquanto o fluxo sangüíneo coronariano em repouso não é relativamente afetado até que a lesão ultrapasse cerca de 80% do diâmetro arterial. O eixo y representa o fluxo sangüíneo arterial coronariano em relação ao fluxo numa artéria coronária em repouso com 0% de oclusão.

do segmento ST correm alto risco de recidiva da isquemia. A fisiopatologia e o manejo clínico da angina instável e do IM sem elevação do segmento ST são muito semelhantes, e, com freqüência, essas duas síndromes são designadas pelo acrônimo combinado de **angina instável/infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST** (AI/IMSEST).

Quando o trombo intraluminal provoca oclusão completa da artéria coronária epicárdica no local de ruptura da placa, o fluxo sangüíneo cessa além do ponto de obstrução. A oclusão total e persistente das artérias epicárdicas proporciona o substrato para a ocorrência de lesão miocárdica aguda (**infarto do miocárdio com elevação do segmento ST**; IMCEST), que irá evoluir inexoravelmente para o infarto transmural, a não ser que a perfusão seja restabelecida. Essa síndrome clínica também pode ocorrer na forma de **morte cardíaca súbita** fora do hospital (~30% dos pacientes); nesses casos, a morte é habitualmente causada por instabilidade elétrica do miocárdio induzida pela isquemia. Na ausência de instabilidade elétrica fatal, o IM com elevação do segmento ST manifesta-se tipicamente na forma de dor torácica ininterrupta, freqüentemente acompanhada de dispnéia e insuficiência cardíaca isquêmica esquerda. *A taxa de mortalidade do IMCEST é significativamente reduzida com alívio imediato da obstrução epicárdica completa. Por conseguinte, a principal meta de tratamento no IMCEST consiste na reperfusão imediata da artéria ocluída.*

A extensão da necrose do miocárdio após lesão isquêmica depende da massa do miocárdio suprida pela artéria ocluída, do tempo decorrido com oclusão total da artéria e do grau de circulação colateral. As regiões do miocárdio que são supridas direta e exclusivamente pela artéria ocluída sofrem extensa lesão isquêmica. A morte celular ocorre em uma "frente de onda", que progride tanto no espaço quanto no tempo a partir da região subendocárdica em direção à superfície epicárdica do miocárdio. Em conseqüência, a extensão da "transmuralidade" de um IM exibe uma relação direta com a duração da oclusão das artérias coronárias. Uma zona marginal do miocárdio, adjacente à região da necrose transmural, recebe nutrientes e oxigênio dos vasos colaterais; essa perfusão colateral pode manter a viabilidade das células da zona marginal por algum tempo. Todavia, na ausência de reperfusão da artéria ocluída (causadora de infarto), acaba ocorrendo também lesão letal dos cardiomiócitos nessas zonas marginais.

MANEJO CLÍNICO DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA

Conforme assinalado anteriormente, tanto a fisiopatologia quanto a abordagem clínica da cardiopatia isquêmica em pacientes com coronariopatia crônica diferem daquelas de pacientes com síndromes coronarianas agudas. Como a CP crônica resulta de um desequilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio do miocárdio, o tratamento da CP crônica visa modular esse equilíbrio, habitualmente através de uma redução na demanda de oxigênio. Por outro lado, o tratamento das SCA consiste em restabelecer o mais rápido possível e em manter a desobstrução da artéria coronária epicárdica. Todos os pacientes com CP, independentemente do quadro clínico, também necessitam de modificações nos fatores de risco subjacentes, incluindo tratamento agressivo para reduzir os lipídios e controle da pressão arterial.

CORONARIOPATIA CRÔNICA

O objetivo do tratamento na CP crônica consiste em restaurar o equilíbrio entre o suprimento de oxigênio do miocárdio (fluxo sangüíneo nas artérias coronárias) e a sua demanda (consumo de oxigênio do miocárdio). *Os tratamentos farmacológicos visam reduzir a demanda de oxigênio do miocárdio, que é determinada pela freqüência cardíaca, contratilidade e tensão da parede ventricular* (ver Cap. 21). Os agentes antianginosos podem ser classificados com base no seu impacto sobre esses parâmetros.

Antagonistas dos Receptores β-Adrenérgicos

A ativação dos receptores β_1-adrenérgicos pelo sistema simpaticoadrenal leva a um aumento da freqüência cardíaca, contratilidade e condução através do nó AV. Pode-se deduzir que os antagonistas que atuam nos receptores β_1-adrenérgicos diminuem a freqüência sinusal, reduzem o estado inotrópico e diminuem a velocidade de condução do nó AV.

Os antagonistas dos receptores β_1-adrenérgicos (também denominados "β-bloqueadores") constituem a base do esquema de tratamento clínico de pacientes com angina estável crônica. *Os antagonistas β reduzem a demanda de oxigênio e do miocárdio ao diminuir a freqüência e a contratilidade cardíacas,* e a redução da freqüência cardíaca induzida por esses fármacos também pode aumentar a perfusão do miocárdio através de um prolongamento do tempo de enchimento diastólico. Quando utilizados no tratamento da angina crônica, os antagonistas β diminuem a freqüência cardíaca máxima alcançada durante o exercício e retardam o momento de início da angina. Os

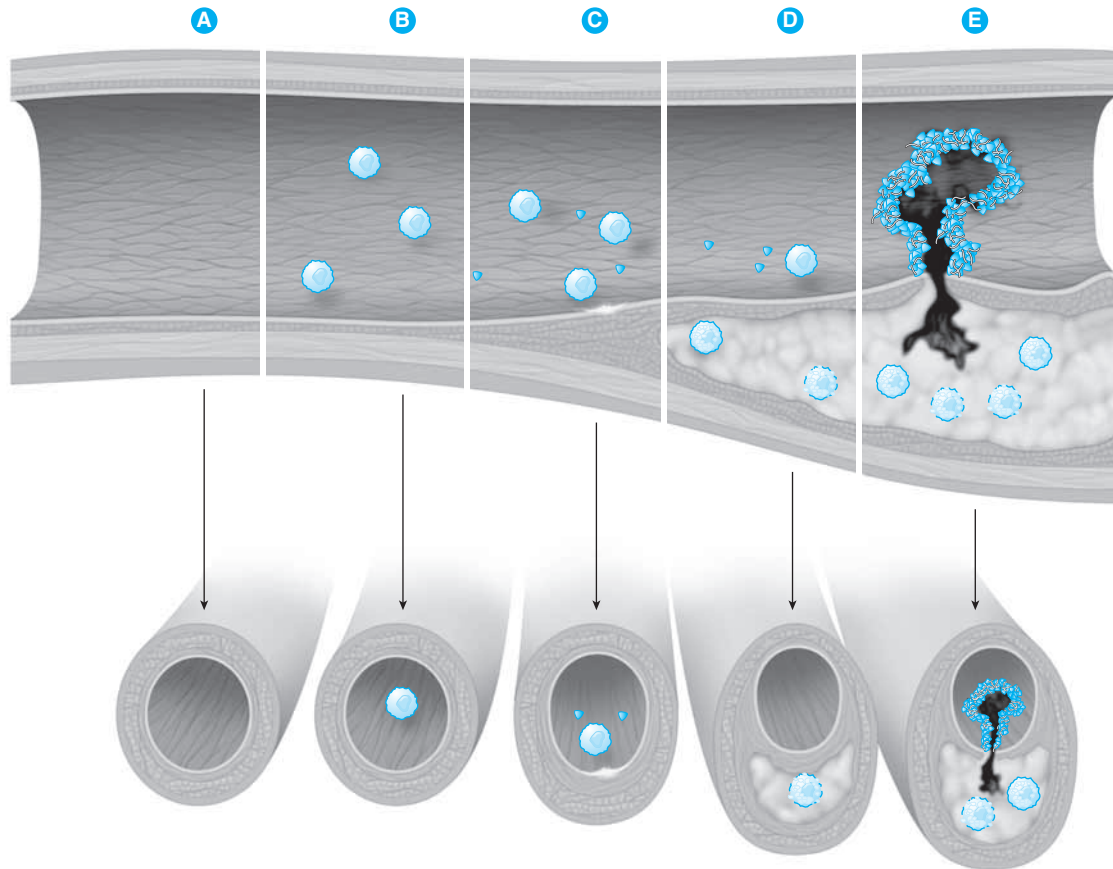



Fig. 24.7 Patogenia das síndromes coronarianas agudas. **A.** A artéria coronária normal possui um endotélio intacto circundado por células musculares lisas. **B.** A ativação das células endoteliais ou a ocorrência de lesão recruta monócitos e linfócitos T para o local de lesão, resultando na formação de uma faixa gordurosa. **C.** O estresse oxidativo contínuo na faixa gordurosa leva ao desenvolvimento de uma placa aterosclerótica. **D.** A apoptose dos macrófagos e a deposição contínua de colesterol produzem maior organização da placa e podem induzir a expressão de proteínas inflamatórias adicionais e metaloproteinases da matriz. Nesse estágio, o revestimento do fibroateroma permanece intacto. **E.** A inflamação contínua dentro da placa aterosclerótica leva ao adelgaçamento do revestimento fibroso e, por fim, à erosão e ruptura da placa. A exposição dos constituintes da placa à corrente sangüínea ativa as plaquetas e a cascata da coagulação, resultando em oclusão da artéria coronária.

esquemas de dosagem dos antagonistas β são específicos de cada fármaco, refletindo a farmacocinética característica de cada agente. Como regra geral, a dose é calibrada para manter a freqüência cardíaca em repouso em cerca de 50 batimentos/minuto e manter a freqüência cardíaca máxima durante o esforço em cerca de 110 a 120 batimentos/minuto.

Com freqüência, os antagonistas β são co-administrados com nitratos orgânicos a pacientes com angina estável. Essa combinação é freqüentemente mais efetiva do que cada um dos agentes utilizados isoladamente. Os antagonistas β também costumam ser combinados com BCC — tipicamente, com agentes da classe da diidropiridina (ver adiante). (Nos estudos clínicos preliminares, as formulações de ação curta da nifedipina, um BCC diidropiridínico, foram associadas à taquicardia reflexa quando utilizadas como monoterapia; essa taquicardia foi atenuada quando a nifedipina foi administrada com um antagonista β. Na prática atual, a disponibilidade de agentes diidropiridínicos de ação longa diminuiu efetivamente esse efeito colateral.)

Embora os antagonistas β sejam, em geral, bem tolerados em pacientes com angina estável, algumas situações clínicas exigem cautela. A associação de antagonistas β com BCC da classe não-diidropiridínica (por exemplo, diltiazem ou verapamil) pode resultar em supressão sinérgica da automaticidade do nó SA (resultando em bradicardia sinusal extrema) e/ou condução do nó AV (resultando em bloqueio de condução AV de alto grau). De forma semelhante, em virtude de seus efeitos depressores sobre os tecidos nodais, os antagonistas β podem exacerbar a bradicardia preexistente e/ou o bloqueio AV de alto grau. Todavia, em vista do benefício claro e consistente associado aos antagonistas β em termos de taxa de mortalidade em estudos clínicos de prevenção secundária, a prática clínica padrão atual consiste em implantar um dispositivo de marca-passo transvenoso permanente se essas anormalidades de ritmo constituírem as principais contra-indicações para o uso de antagonistas β. (Os **estudos clínicos de prevenção secundária** avaliam a eficácia das intervenções farmacológicas para reduzir os eventos cardiovasculares adversos *em pacientes com CP conhecida*.)

Hoje em dia, os antagonistas β também estão sendo utilizados em pacientes com insuficiência cardíaca clinicamente estável (ver adiante). É preciso salientar que o benefício em termos de sobrevida, demonstrado em estudos clínicos de tratamento da IC, foi observado quando esses fármacos foram iniciados durante períodos de estabilidade clínica. *Os antagonistas β não devem ser administrados a pacientes com IC descompensada.*

Quando utilizados na tentativa de tratar o raro paciente com angina vasoespástica pura ou **angina variante** (isto é, a que ocorre na ausência de obstrução das artérias epicárdicas; ver Fig. 24.5), os antagonistas β podem induzir *vasoespasmo coronariano* em conseqüência da vasoconstrição mediada pelos receptores α sem oposição. Os antagonistas β também podem exacerbar o broncoespasmo em pacientes que apresentam asma ou obstrução crônica das vias respiratórias. Todavia, nos pacientes com obstrução crônica das vias respiratórias, a decisão em excluir o uso de antagonistas β deve basear-se na documentação objetiva de exacerbação da obstrução ao fluxo de ar durante o tratamento com antagonistas β. A doença vascular periférica constitui outra contra-indicação relativa para o tratamento com antagonistas β; nesta situação, a preocupação é a possibilidade de antagonismo dos receptores β_2-adrenérgicos que medeiam a dilatação dos vasos periféricos. Todavia, na prática clínica, essa preocupação raramente se justifica. Além disso, os pacientes com doença arterial periférica correm risco extremamente alto de CP concomitante e, portanto, tendem a se beneficiar significativamente do tratamento com antagonistas β.

Os efeitos colaterais de ocorrência comum dos antagonistas β consistem em fadiga, letargia, insônia e impotência. Embora o mecanismo envolvido na fadiga não esteja bem esclarecido, a diminuição da capacidade de atividade física está diretamente relacionada com a atenuação da taquicardia fisiológica do exercício induzida pelo fármaco. A impotência relatada por 1% dos pacientes tratados com antagonistas β deve-se à inibição da vasodilatação periférica mediada pelos receptores β_2-adrenérgicos.

Bloqueadores dos Canais de Ca^{2+}

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) diminuem o influxo de cálcio através dos canais de cálcio de tipo L regulados por voltagem na membrana plasmática. A conseqüente diminuição na concentração intracelular de cálcio leva a uma redução da contração dos miócitos cardíacos e das células musculares lisas vasculares (ver Cap. 21).

Os bloqueadores dos canais de cálcio diminuem a demanda de oxigênio do miocárdio e também podem aumentar o suprimento de oxigênio do miocárdio. *Os bloqueadores dos canais de cálcio diminuem a demanda de oxigênio do miocárdio ao diminuir a resistência vascular sistêmica e a contratilidade cardíaca*. Na periferia, é necessária a entrada de cálcio nas células musculares lisas vasculares para a contração das células, constituindo, portanto, um determinante central do tônus vasomotor em repouso. Os BCC, através do bloqueio da entrada de cálcio, produzem relaxamento do músculo liso vascular e, portanto, reduzem a resistência vascular sistêmica. Teoricamente, os bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar o suprimento de oxigênio do miocárdio ao bloquear aumentos do tônus vasomotor coronariano mediados pelo cálcio; a conseqüente dilatação dos vasos epicárdicos e dos vasos de resistência arteriolares pode, teoricamente, aumentar o fluxo sangüíneo coronariano. Todavia, a contribuição desse mecanismo vasodilatador coronariano para os efeitos clínicos dos BCC é controvertida, visto que as anormalidades metabólicas regionais que resultam da isquemia do miocárdio deveriam produzir uma resposta vasodilatadora máxima na ausência de modulação farmacológica.

As diferentes classes de bloqueadores dos canais de cálcio exercem efeitos inotrópicos distintos sobre os miócitos cardíacos. Em comparação com o verapamil e o diltiazem, as diidropiridinas (como a nifedipina) são mais seletivas para os canais de cálcio na vasculatura periférica. Todavia, todos os BCC têm o potencial de comprometer a função contrátil, visto que reduzem os níveis intracelulares de cálcio nos miócitos cardíacos. Por conseguinte, a insuficiência cardíaca descompensada constitui uma contra-indicação para o uso de certos BCC, em virtude de seus efeitos inotrópicos negativos. Todavia, as diidropiridinas vasosseletivas de gerações mais novas, como a anlodipina e a felodipina, são tipicamente toleradas por pacientes com redução da fração de ejeção VE e, portanto, podem ser administradas a pacientes com disfunção VE e angina refratária.

Foi constatado que os bloqueadores dos canais de cálcio são tão efetivos quanto os antagonistas β no tratamento da angina estável crônica. Se o tratamento inicial da angina com antagonistas β isoladamente não tiver sucesso, podem-se utilizar BCC em associação com antagonistas β ou como monoterapia. Os bloqueadores dos canais de cálcio parecem produzir um maior efeito antianginoso quando co-administrados com antagonistas β do que quando utilizados na forma de monoterapia, embora a terapia de combinação possa induzir bradiarritmias (ver anteriormente). Apesar de sua eficácia comprovada na redução de sintomas em pacientes com CP crônica, não se dispõe de dados para sustentar o benefício associado ao tratamento com BCC em termos de taxa de mortalidade na prevenção primária ou secundária de pacientes com CP.

Ao contrário dos antagonistas β, *os BCC mostram-se efetivos no tratamento da angina vasoespástica*. Os bloqueadores dos canais de cálcio aliviam o vasoespasmo dos vasos coronários através da dilatação das artérias coronárias epicárdicas e dos vasos de resistência arteriolares.

Nitratos

Os nitratos orgânicos exercem seu efeito terapêutico principal através de dilatação das veias de capacitância periféricas, diminuindo, assim, a pré-carga e reduzindo a demanda de oxigênio do miocárdio (ver Cap. 21). Alguns pesquisadores argumentam que os nitratos também aumentam o fluxo sangüíneo do miocárdio através de uma redução do tônus vasomotor coronariano, embora a magnitude do efeito vasodilatador adicional seja controvertida em pacientes com isquemia do miocárdio regional. Os nitratos exercem um efeito vasodilatador coronariano em pacientes com angina vasoespástica. Os nitratos também possuem efeitos antiagregantes sobre as plaquetas.

Em pacientes com *angina de esforço estável*, os nitratos melhoram a tolerância ao exercício quando utilizados como monoterapia e atuam de modo sinérgico com antagonistas β ou com BCC. Os comprimidos de nitroglicerina sublinguais ou os *sprays* de nitroglicerina mostram-se efetivos para alívio imediato da angina de esforço. Contanto que se estabeleçam intervalos de tempo suficientes sem nitratos (para atenuar o desenvolvimento de tolerância), os nitratos de ação longa (por exemplo, dinitrato e mononitrato de isossorbida) também são efetivos para profilaxia e tratamento da angina de esforço.

Os nitratos também são efetivos no tratamento da insuficiência VE aguda e crônica. Esse efeito está relacionado com a poderosa ação venodilatadora dos nitratos, que produz uma redistribuição periférica do volume intravascular e acentuada redução da pré-carga. O efeito antiisquêmico dos nitratos pode ser particularmente valioso para pacientes com disfunção diastólica relacionada com isquemia. Nesta situação clínica, os nitratos podem produzir uma redução da pré-carga e restauração da complacência e enchimento normais da câmara diastólica.

O desenvolvimento de tolerância constitui o principal obstáculo ao uso prolongado dos nitratos. Através de mecanismos que

permanecem incertos (ver Cap. 21), ocorre tolerância aos efeitos vasodilatadores e antiplaquetários desses fármacos. Os esquemas de dosagem que apresentam intervalos suficientemente longos sem nitratos (8 a 12 horas) podem evitar o desenvolvimento de tolerância a esses fármacos. A cefaléia, que é o efeito colateral mais comum do tratamento com nitratos, pode desenvolver-se em conseqüência de dilatação dos vasos cerebrais.

Aspirina

Como a ativação das plaquetas possui importância crítica no processo de formação do trombo (ver Cap. 22), os agentes antiplaquetários desempenham um papel central no tratamento de pacientes com CP. A aspirina inibe irreversivelmente a ciclooxigenase plaquetária, uma enzima necessária para a geração do composto pró-agregante, o tromboxano A_2 (TxA_2). Por conseguinte, a inibição plaquetária que ocorre após a administração de aspirina persiste durante o tempo de sobrevida das plaquetas (cerca de 10 dias).

A não ser que haja contra-indicações específicas, a aspirina constitui um tratamento essencial para pacientes com CP crônica. A aspirina é utilizada para prevenir a trombose arterial que resulta em acidente vascular cerebral e ataque isquêmico transitório, bem como IM. *A aspirina é mais efetiva como agente antiplaquetário seletivo quando administrada em baixas doses e/ou a intervalos infreqüentes* (ver Cap. 22). Os dados clínicos disponíveis demonstraram um benefício significativo do tratamento com aspirina em pacientes com angina instável (redução de ~50% do IM fatal e não-fatal). A aspirina está contra-indicada para pacientes com alergia conhecida ao fármaco; nesta situação, indica-se o clopidogrel como agente alternativo. A aspirina e outros fármacos antiplaquetários devem ser utilizados com cautela em pacientes com comprometimento da função hepática, visto que esses indivíduos podem apresentar diátese hemorrágica, devido aos níveis circulantes diminuídos dos fatores da coagulação sintetizados pelo fígado. O uso da aspirina também predispõe a efeitos gastrintestinais, como gastrite e doença ulcerosa péptica; com freqüência, esses efeitos adversos podem ser aliviados pela co-administração de agentes que diminuem a produção de ácido gástrico (ver Cap. 45).

Agentes Hipolipêmicos

Os estudos clínicos realizados indicam que, em pacientes com CP conhecida, a administração de fármacos que reduzem os níveis séricos de colesterol LDL diminui o risco de eventos cardiovasculares isquêmicos. (Consultar o Cap. 23, para uma discussão detalhada dos agentes hipolipêmicos.) A seleção de um agente hipolipêmico específico baseia-se tanto em dados provenientes de estudos clínicos quanto do fenótipo lipídico do paciente.

Os inibidores da HMG CoA redutase (estatinas) constituem os agentes hipolipêmicos utilizados com mais freqüência e mais bem estudados. Como a HMG CoA redutase medeia a primeira etapa condicionada na biossíntese de esteróis, os inibidores da HMG CoA redutase diminuem acentuadamente o grau de síntese hepática de colesterol. Essa redução na síntese de colesterol resulta em aumento da expressão hepática dos receptores de LDL e, portanto, aumenta a depuração das partículas de lipoproteína contendo colesterol da corrente sangüínea. Os estudos clínicos realizados (por exemplo, o Scandinavian Simvastatin Survival Study e o Cholesterol and Recurrent Events Study) demonstraram que o tratamento com agentes hipolipêmicos reduz a taxa de eventos cardiovasculares em pacientes com CP. As modificações dietéticas e outras modificações no estilo de vida também devem ser incluídas como parte de uma abordagem abrangente para prevenção primária e secundária. Os inibidores da HMG CoA redutase estão contra-indicados para mulheres que estão grávidas ou em fase de lactação ou passíveis de engravidar.

ANGINA INSTÁVEL E INFARTO DO MIOCÁRDIO SEM ELEVAÇÃO DO SEGMENTO ST

Podem ocorrer angina instável (AI) e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST (IMSEST) como primeira manifestação de CP ou em pacientes com história de CP estável. (Nesta última circunstância, as estratégias de manejo apropriadas para a angina estável são priorizadas em relação àquelas para a CP estável.) Estima-se que os pacientes com AI correm risco de 15 a 20% de evoluir para o infarto agudo do miocárdio no decorrer de um período de 4 a 6 semanas na ausência de tratamento. O tratamento agressivo pode reduzir esse risco em mais de 50%. Os pacientes com AI não apresentam evidências francas de lesão do miocárdio, enquanto aqueles com IMSEST exibem uma elevação dos biomarcadores de necrose dos cardiomiócitos. A AI não tratada pode evoluir para o IMSEST, ou este pode constituir o resultado inicial de ruptura de placa, com extensa inflamação e coagulação no local de ruptura.

O tratamento na AI/IMSEST tem por objetivo aliviar os sintomas isquêmicos e evitar a formação adicional de trombo no local de ruptura da placa. Tipicamente, a AI e o IMSEST são tratados com aspirina, heparina e antagonistas β. Outros agentes antiplaquetários (por exemplo, antagonistas GPIIb-IIIa e antagonistas do receptor de ADP das plaquetas) estão indicados para pacientes de alto risco, a fim de evitar a formação adicional de trombos (Fig. 24.8). Embora os agentes antianginosos convencionais não tenham nenhum impacto demonstrável sobre a taxa de mortalidade da AI/IMSEST, esses fármacos "baseados na demanda" também são utilizados de modo empírico para alívio dos sintomas.

Os agentes trombolíticos estão contra-indicados para pacientes com AI/IMSEST: o uso desses agentes na AI e no IMSEST tem sido associado com aumento significativo de morbidade e tendência a uma taxa aumentada de mortalidade. Caso o desconforto torácico isquêmico sofra recidiva após o início do tratamento, justifica-se a angiografia coronariana de urgência (com revascularização orientada pelos dados angiográficos).

Agentes Antianginosos

A nitroglicerina intravenosa é freqüentemente administrada durante as primeiras 24 horas após o início de AI/IMSEST. Utiliza-se a formulação intravenosa para obter e manter níveis sangüíneos previsíveis do fármaco. Depois de 24 horas, o paciente assintomático pode passar para uma preparação oral de nitrato de ação longa. A demanda de oxigênio do miocárdio também deve ser reduzida através da co-administração de um antagonista β-adrenérgico. Mesmo na ausência de sintomas de dor torácica, deve-se administrar empiricamente um antagonista β devido ao benefício observado na taxa de mortalidade em associação ao uso de antagonistas β na presença de IM. Embora os bloqueadores dos canais de Ca^{2+}, como o verapamil e o diltiazem, também reduzam a demanda de oxigênio do miocárdio, seu uso é puramente paliativo; ao contrário dos antagonistas β, não foi constatado que esses fármacos diminuem o risco de IM recorrente ou de morte cardíaca em pacientes com AI/IMSEST.

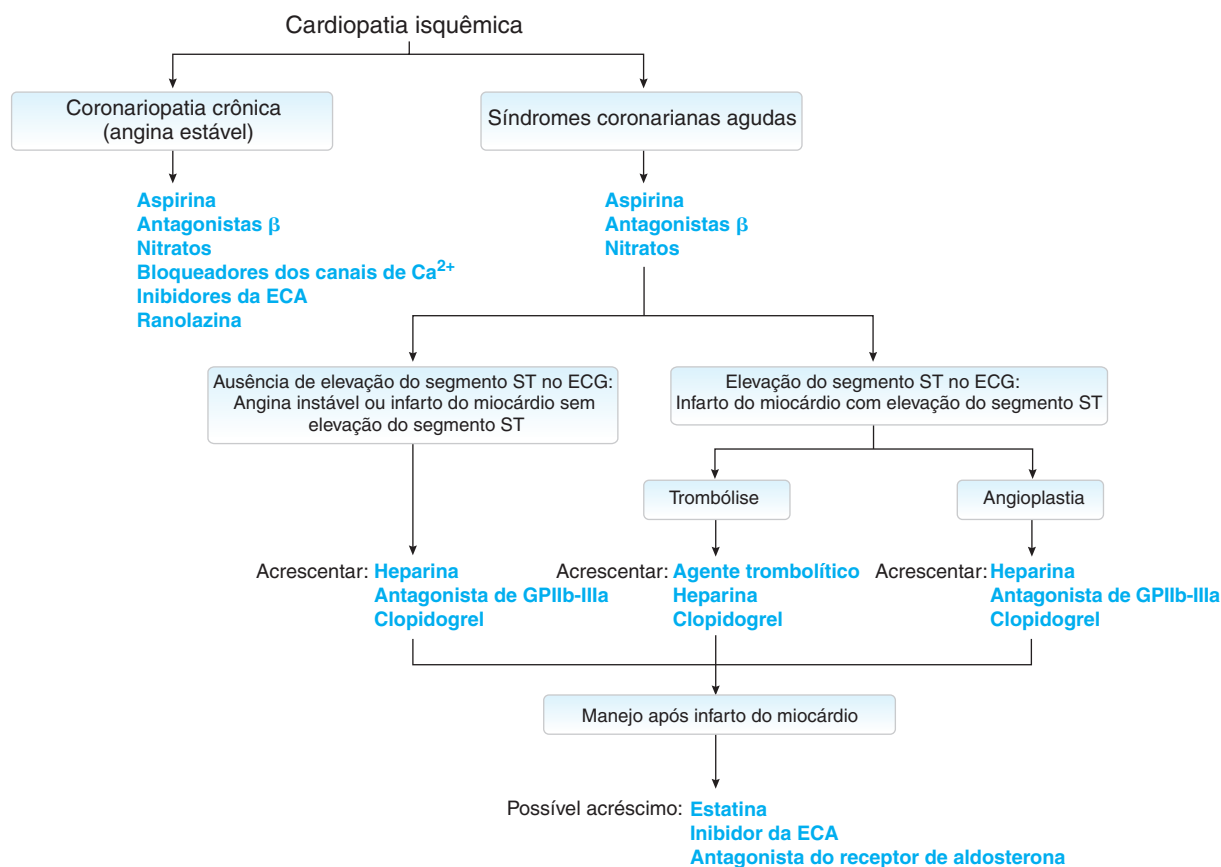



Fig. 24.8 Manejo farmacológico das síndromes coronarianas agudas. Todos os pacientes com coronariopatia crônica são tratados com aspirina, a não ser que haja alguma contra-indicação potencialmente fatal. Os antagonistas β, os nitratos, os bloqueadores dos canais de cálcio, os inibidores da ECA e a ranolazina são utilizados primariamente para diminuir a demanda de oxigênio do miocárdio. Todos os pacientes com sintomas que levam à suspeita de possível síndrome coronariana aguda recebem aspirina e, quando tolerado, um antagonista β. Além disso, podem-se administrar nitratos sublinguais ou intravenosos para aliviar o desconforto torácico e minimizar a isquemia. Os achados eletrocardiográficos (ECG) de elevação do segmento ST exigem medidas de emergência para desobstruir a artéria ocluída, seja com um agente trombolítico (trombólise) ou com revascularização mecânica (angioplastia). Outros tratamentos farmacológicos adjuvantes para o infarto do miocárdio com elevação do segmento ST podem incluir aspirina, antagonistas β, nitratos, heparina, antagonistas da GPIIb-IIIa e clopidogrel. Para pacientes com síndrome coronariana aguda, porém sem elevação do segmento ST no eletrocardiograma, os ensaios laboratoriais para lesão dos miócitos (por exemplo, troponina I ou troponina T) determinam se o paciente está sofrendo de angina instável ou de infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST. Em ambos os casos, o manejo inclui geralmente a administração de aspirina, antagonistas β, nitratos, heparina, antagonistas da GPIIb-IIIa e clopidogrel. Para todos os pacientes com síndrome coronariana aguda, o manejo após infarto do miocárdio deve incluir modificações dos fatores de risco e a possível adição de agentes hipolipêmicos (estatinas), inibidores da ECA e antagonistas dos receptores de aldosterona.

Heparina e Aspirina

Nos pacientes com AI/IMSEST, a heparina e a aspirina diminuem em ~50% o risco de eventos cardiovasculares recorrentes e potencialmente fatais. Embora esses agentes também aumentem o risco de sangramento, os benefícios clínicos superam os efeitos adversos potenciais. A combinação de heparina e aspirina parece ser mais efetiva do que ambos os agentes utilizados como monoterapia na redução da mortalidade cardíaca e isquemia recorrente.

Antagonistas da Glicoproteína IIb-IIIa

Os antagonistas da glicoproteína IIb-IIIa são agentes antiplaquetários altamente eficazes. Durante a agregação plaquetária, os receptores GPIIb-IIIa sobre as plaquetas ativadas ligam-se à molécula de fibrinogênio em ponte. Os antagonistas da GPIIb-IIIa interferem nessa etapa crítica de agregação das plaquetas e, portanto, limitam o tamanho do tampão plaquetário (ver Cap. 22). O uso de antagonistas da GPIIb-IIIa aumentou acentuadamente nesses últimos anos, tanto no laboratório de cateterismo cardíaco (durante procedimentos de revascularização percutânea) quanto para o tratamento farmacológico da AI/IMSEST. Os antagonistas da GPIIb-IIIa reduzem o risco de IM fatal e não-fatal em pacientes com AI, e esses fármacos reduzem o risco de IM recorrente e de revascularização urgente em pacientes com IMSEST. Em pacientes com AI/IMSEST que apresentam isquemia ou certas características de alto risco, deve-se administrar um antagonista da GPIIb-IIIa além da aspirina e da heparina; tanto a eptifibatida quanto a tirofibana foram aprovadas para esse uso. O uso do abciximab tem sido restrito, em grande parte, ao período periprocedimento (isto é, na preparação para intervenção coronariana percutânea ou imediatamente após a sua realização).

Antagonistas do Receptor de ADP das Plaquetas

O antagonista do receptor de ADP das plaquetas, o **clopidogrel**, está sendo cada vez mais utilizado no tratamento de muitos

pacientes com SCA. Por ser um poderoso agente antiplaquetário, o clopidogrel está indicado para todos os pacientes com SCA que apresentam verdadeira alergia à aspirina. O clopidogrel diminui os eventos coronarianos recorrentes em pacientes com AI/IMSEST submetidos à intervenção coronariana percutânea, bem como em pacientes com AI/IMSEST tratados com abordagem não-invasiva (por exemplo, pacientes que não são submetidos a cateterismo cardíaco nem a revascularização do vaso-alvo). É importante assinalar que, apesar de a combinação de clopidogrel, aspirina e antagonista da GPIIb-IIIa aumentar significativamente o risco de sangramento importante, a redução global da mortalidade cardiovascular supera o risco aumentado de sangramento em grupos selecionados de pacientes.

INFARTO DO MIOCÁRDIO COM ELEVAÇÃO DO SEGMENTO ST

O tratamento do IMCEST tem por objetivo a reperfusão imediata da artéria coronária epicárdica ocluída. Como no caso da AI/IMSEST, a aspirina e a heparina constituem o tratamento padrão para o IMCEST; entretanto, quando utilizados isoladamente, esses agentes não são suficientes para recanalizar uma artéria coronária ocluída (Fig. 24.8). Existem duas abordagens para desobstruir uma artéria coronária ocluída: farmacológica (trombólise) e mecânica (angioplastia ou derivação da artéria coronária de emergência). Quando se utiliza a trombólise, a co-administração de clopidogrel aumenta a probabilidade de que o vaso permaneça desobstruído. Por outro lado, os antagonistas da GPIIb-IIIa não são utilizados com agentes trombolíticos, visto que essa combinação está associada a um risco significativamente aumentado de sangramento, incluindo acidente vascular cerebral hemorrágico. Quando se efetua a angioplastia, tanto o clopidogrel quanto um antagonista da GPIIb-IIIa são utilizados como tratamento adjuvante.

Trombolíticos

Os quatro agentes trombolíticos atualmente utilizados no manejo farmacológico do IMCEST incluem a estreptoquinase, a alteplase, a tenecteplase e a reteplase. (Todos esses agentes são discutidos com mais detalhes no Cap. 22.) Um dos fatores cruciais que determinam o sucesso da terapia trombolítica no infarto agudo do miocárdio é o momento oportuno de sua administração. *Os pacientes que recebem tratamento trombolítico dentro de 2 horas após o aparecimento dos sintomas apresentam uma melhora duas vezes maior na taxa de sobrevida do que os pacientes que recebem tratamento trombolítico dentro de mais de 6 horas após o início dos sintomas.* Essa observação é compatível com a relação conhecida entre a duração da oclusão vascular e a extensão do infarto. Várias contra-indicações importantes da trombólise, primariamente relacionadas com o aumento de risco de sangramento, também podem limitar o uso dessa intervenção.

Estreptoquinase

A ação farmacológica da estreptoquinase envolve duas etapas: a formação de complexo e clivagem. Na reação de formação de complexo, a estreptoquinase forma um complexo 1:1 não-covalente e estável com o plasminogênio (plasminogênio livre ou plasminogênio ligado à fibrina). A reação de formação de complexo produz uma alteração de conformação que expõe o sítio ativo no plasminogênio. O plasminogênio, agora com o seu sítio ativo exposto, pode efetuar a clivagem proteolítica de *outras* moléculas de plasminogênio (neste caso também, de plasminogênio livre ou plasminogênio ligado à fibrina) em plasmina, dando início ao processo de trombólise.

No tratamento do IMCEST, a estreptoquinase é administrada em dose de ataque intravenosa, seguida de infusão intravenosa contínua. Depois de 90 minutos de infusão, a estreptoquinase produz reperfusão em 60% dos vasos com oclusão aguda. Todavia, a utilidade da estreptoquinase é limitada por dois fatores. Em primeiro lugar, a estreptoquinase é uma proteína estranha, que tem a capacidade de desencadear reações antigênicas com a sua administração repetida. Os pacientes com anticorpos dirigidos contra a estreptoquinase (devido a alguma infecção estreptocócica anterior ou a tratamento prévio com estreptoquinase) podem desenvolver reação alérgica e febre. Em segundo lugar, como o complexo estreptoquinase:plasminogênio ativa moléculas de plasminogênio tanto livres quanto ligadas à fibrina, a sua atividade antitrombótica relativamente inespecífica pode resultar em fibrinólise sistêmica.

Alteplase

A **alteplase** é o nome genérico do ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) recombinante. A alteplase mostra-se efetiva para restaurar a desobstrução das artérias coronárias ocluídas, limitar a disfunção cardíaca e reduzir a taxa de mortalidade após IMCEST. A exemplo do t-PA de produção endógena, o t-PA recombinante liga-se a trombos recém-formados com alta afinidade, provocando fibrinólise no local de um trombo. Uma vez ligado ao trombo nascente, o t-PA sofre uma mudança de conformação, que intensifica a ativação do plasminogênio. O t-PA é um ativador fraco do plasminogênio na ausência de ligação da fibrina.

O t-PA recombinante é tipicamente administrado por via intravenosa, em alta dose durante 1 hora e, a seguir, numa dose mais baixa nas próximas 2 horas. Apesar de sua alta afinidade pelo plasminogênio ligado à fibrina, o t-PA recombinante em doses farmacológicas pode gerar (como o fazem outros agentes trombolíticos) um estado de lise sistêmica e causar sangramento indesejável, incluindo hemorragia cerebral. Por conseguinte, esse agente está contra-indicado para pacientes que sofreram acidente vascular cerebral recente ou outro evento hemorrágico significativo.

Tenecteplase

A **tenecteplase** é uma variante do t-PA obtida por engenharia genética. As modificações moleculares efetuadas na tenecteplase aumentam a sua especificidade para a fibrina em comparação com o t-PA, tornando-a mais resistente ao inibidor do ativador do plasminogênio I. Estudos clínicos de grande porte demonstraram que a tenecteplase possui eficácia idêntica à do t-PA, com risco de sangramento semelhante (e, possivelmente, diminuído). Além disso, a tenecteplase apresenta meia-vida mais longa que o t-PA. Em virtude dessa propriedade farmacocinética, a tenecteplase pode ser administrada em injeção intravenosa direta única baseada no peso corporal, simplificando, assim, a sua administração.

Reteplase

À semelhança da tenecteplase, a **reteplase** também é uma variante do t-PA obtida por engenharia genética, com meia-vida aumentada e aumento da especificidade para a fibrina em comparação com o t-PA. A sua eficácia e o seu perfil de efeitos

adversos assemelham-se aos do t-PA. Em virtude de sua meia-vida mais longa, a reteplase pode ser administrada em "duas injeções intravenosas diretas" (com intervalo de 30 minutos).

Intervenção Percutânea Primária

Nos Estados Unidos, os pacientes com IMCEST são tratados, em sua maioria, com agentes trombolíticos. Entretanto, múltiplos estudos mostraram que a angioplastia primária, quando efetuada dentro de 90 minutos após a chegada do paciente à sala de emergência, proporciona um benefício em termos de mortalidade em comparação com a trombólise. A angioplastia primária inclui cada vez mais a colocação de um ***stent* com eluição de fármacos**. Os dois dispositivos atualmente aprovados consistem em um *stent* de aço inoxidável revestido com **sirolimo** ou **paclitaxel**. Cada um desses agentes diminui a reestenose precoce ao interromper a progressão do ciclo celular (ver Cap. 44). Embora os *stents* com eluição de fármacos tenham sido originalmente aprovados para o tratamento da coronariopatia estável, esses dispositivos são, hoje em dia, freqüentemente utilizados no tratamento das síndromes coronarianas agudas. Evidências recentes sugeriram que os pacientes com *stents* com eluição de fármacos podem correr risco aumentado de trombose tardia do *stent*, e pode-se indicar uma dupla terapia antiplaquetária a longo prazo para evitar essa complicação nesses pacientes.

MANEJO PÓS-INFARTO DO MIOCÁRDIO

Após um IM, o paciente precisa ser cuidadosamente tratado para evitar um novo infarto. Todo esquema clínico pós-IM tem dois objetivos: (1) evitar e tratar a isquemia residual e (2) identificar e tratar os principais fatores de risco, como hipertensão, tabagismo, hiperlipidemia e diabetes melito. Como a extensão do IM e suas conseqüências funcionais variam acentuadamente entre pacientes, o esquema médico precisa ser individualizado. O American College of Cardiology e a American Heart Association fizeram as seguintes recomendações gerais para o manejo de pacientes após IM:

1. Aspirina (75 a 325 mg/dia), na ausência de contra-indicações, ou clopidogrel para pacientes com alguma contra-indicação para a aspirina.
2. Antagonistas β.
3. Agentes hipolipêmicos (colesterol LDL alvo <100 mg/dL).
4. Inibidores da ECA para pacientes com insuficiência cardíaca, disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção <40%), hipertensão ou diabetes.
5. Espironolactona ou eplerenona para pacientes com disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção <40%).
6. Clopidogrel, além da aspirina, por um período determinado de tempo, para pacientes que foram submetidos a intervenção coronariana percutânea.

Além do planejamento de um esquema farmacológico individualizado, o médico também deve orientar o paciente quanto aos fatores de risco de recidiva do IM. Uma mnemônica útil para orientar o tratamento global em pacientes após IM é **ABCDE**: **a**spirina, inibidores da ECA, antianginosos e antagonistas da aldosterona; antagonistas **β** e controle da pressão arterial; redução do **c**olesterol e cigarros; controle da **d**ieta e do diabetes; **e**ducação e exercícios físicos.

■ Caso, Parte III: Insuficiência Cardíaca

O Sr. N recebe alta com um esquema de múltiplos fármacos, que inclui aspirina, clopidogrel, metoprolol, atorvastatina, captopril e eplerenona. Sente-se bem à medida que aumenta o nível de atividade nas primeiras 4 a 6 semanas após um infarto. Entretanto, neste momento, volta a ter níveis moderados de dispnéia aos esforços. A princípio, atribui essa dispnéia a uma falta de condicionamento; entretanto, fica preocupado quando acorda com intensa falta de ar nas primeiras horas da manhã. Nesse dia, marca uma consulta com o seu médico.

Ao ser examinado no consultório do médico, o Sr. N está sentado confortavelmente. A freqüência cardíaca é de 64 batimentos/min, e a pressão arterial é de 168/100 mm Hg. O componente S2 pulmonar da segunda bulha cardíaca é proeminente (representando uma mudança em relação aos exames anteriores), e a quarta bulha apical é novamente percebida; existe um sopro holossistólico apical de grau III/VI, com irradiação para a axila esquerda. O ecocardiograma revela acinesia do segmento basal da parede inferior do ventrículo esquerdo, com adelgaçamento mais proeminente e remodelagem aneurismática do segmento. A fração de ejeção VE é de 35%. Embora os folhetos da valva mitral e as estruturas de sustentação da valva pareçam estar estruturalmente normais, existe um grau de prolapso do folheto posterior (VE → AE) durante a sístole ventricular. O exame Doppler confirma a presença de insuficiência mitral, de gravidade pelo menos moderada. O ventrículo direito está dilatado e hipertrófico, com preservação relativa da função sistólica. Efetua-se um novo cateterismo para avaliar a etiologia da insuficiência cardíaca biventricular recente do paciente. A angiografia revela uma desobstrução da artéria coronária direita no local da ACTP anterior/intervenção com colocação de *stent*, e o sistema coronariano esquerdo não apresenta obstrução. Os dados hemodinâmicos demonstram um aumento da pressão arterial pulmonar e pressão ventricular direita.

QUESTÕES

■ **1.** Quais as estratégias farmacológicas disponíveis para o tratamento da insuficiência cardíaca direita?

■ **2.** Que modificações devem ser feitas no esquema farmacológico do Sr. N para melhorar o tratamento da insuficiência ventricular esquerda?

■ **3.** Quais os agentes inotrópicos parenterais disponíveis se os sintomas do paciente forem refratários ao tratamento com agentes inotrópicos orais?

FISIOPATOLOGIA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A insuficiência cardíaca é um problema clínico comum. Nos Estados Unidos, esse diagnóstico é estabelecido em até 5 milhões de pacientes, com aproximadamente 500.000 novos casos diagnosticados por ano. A síndrome de IC apresenta um prognóstico grave: a taxa de mortalidade dentro de 5 anos aproxima-se de 50%, e, no subgrupo de pacientes com sintomas clínicos mais graves, a taxa de mortalidade anual atinge 30 a 50%.

Como o comprometimento subjacente da função cardíaca dessa síndrome é, com freqüência, irreversível, a IC é tipicamente uma doença crônica caracterizada por episódios de descompensação aguda. As exacerbações agudas costumam ser de etiologia multifatorial, com contribuição de imprudências alimentares (ingestão excessiva de sódio ou de líquido), não-

aderência do paciente às medicações prescritas e doença não-cardíaca concomitante. A isquemia do miocárdio, a evolução da causa da cardiopatia e a ativação dos sistemas reguladores neuro-humorais também podem levar à descompensação clínica. O manejo da IC requer a elaboração, avaliação e modificação de um esquema de tratamento, pelo médico, que inclua múltiplos fármacos, entre os quais alguns podem apresentar um risco significativo de interações adversas.

Apesar de a discussão adiante ressaltar a insuficiência circulatória cardiogênica, é preciso assinalar que a insuficiência circulatória pode ocorrer na ausência de disfunção contrátil (Quadro 24.5). Os exemplos comuns incluem anormalidades do enchimento cardíaco (por exemplo, hipovolemia), ritmo cardíaco (por exemplo, bradicardia ou taquicardia) ou circulação periférica (por exemplo, choque distributivo relacionado com a sepse). Como sempre, é necessário individualizar o tratamento para a fisiopatologia de cada caso individual.

ETIOLOGIAS DA DISFUNÇÃO CONTRÁTIL

A disfunção contrátil ventricular esquerda (**insuficiência cardíaca sistólica**) constitui a principal causa da insuficiência cardíaca. Embora múltiplos estados mórbidos possam resultar em disfunção contrátil, a maioria dos casos de IC esquerda (~70%) é atribuída à CP. Outras causas de IC sistólica incluem anormalidades crônicas das condições de carga impostas ao coração, como hipertensão arterial sistêmica (carga de pressão) e cardiopatia valvar (carga de volume devido a insuficiência mitral ou insuficiência aórtica; carga de pressão da estenose aórtica). O desempenho contrátil do miocárdio é inicialmente preservado nos estados mórbidos associados a condições de cargas anormais; entretanto, ocorrem lesão dos cardiomiócitos e disfunção contrátil de todo o órgão se as condições de carga anormais não forem corrigidas. A última fase da disfunção da bomba cardíaca foi designada como miocardiopatia de sobrecarga crônica. A disfunção sistólica também pode resultar de diversas condições, em que a principal anormalidade patológica consiste em lesão ou disfunção dos cardiomiócitos. Essas afecções são designadas como **miocardiopatias dilatadas**, visto que o coração sofre tipicamente remodelagem para produzir dilatação da câmara VE (com ou sem adelgaçamento da parede) nos estados de disfunção primária dos miócitos.

Além disso, pode ocorrer IC sintomática em pacientes com função sistólica VE normal ou quase normal (isto é, fração de ejeção VE preservada). Nesses casos, os sintomas de IC esquerda são causados por anormalidades do relaxamento e/ou enchimento VE (**insuficiência cardíaca diastólica**). O comprometimento do relaxamento resulta em elevação da pressão diastólica VE em qualquer volume de enchimento. Essa elevação da pressão diastólica VE provoca elevação das pressões atrial esquerda e capilar pulmonar, resultando em transudação de líquido no interstício pulmonar (bem como elevação secundária ou passiva da pressão arterial pulmonar e da pressão cardíaca direita). A isquemia aguda do miocárdio constitui a causa mais comum de IC diastólica isolada. Na presença de isquemia reversível aguda (isto é, isquemia não associada a IM), as pressões diastólicas VE aumentam em conseqüência do relaxamento incompleto do VE. (Convém lembrar, com base na discussão do Cap. 19, que tanto a contração quanto o relaxamento dos cardiomiócitos dependem de níveis adequados de ATP intracelular.)

É possível compreender a IC tanto sistólica quanto diastólica se forem considerados os determinantes do desempenho cardíaco e as condições fisiopatológicas que afetam esses parâmetros. Cada um dos principais fatores que afetam o volume sistólico — pré-carga, pós-carga e contratilidade — pode ser descrito pelo seu efeito sobre as curvas de função cardíaca. A Fig. 24.9 ilustra uma alça de pressão-volume VE normal. No ciclo normal, o volume VE aumenta quando a valva mitral abre-se durante a diástole. A contração isovolumétrica começa quando a pressão VE excede a pressão atrial esquerda, e ocorre fechamento da valva mitral; durante essa fase do ciclo cardíaco, a pressão intraventricular aumenta, enquanto o volume intracavitário permanece constante. A ejeção começa quando a impedância à ejeção VE é ultrapassada, e ocorre abertura da valva aórtica; o sangue ejetado é então transferido para a circulação sistêmica através da propriedade elástica da aorta. A valva aórtica fecha-se quando a pressão VE cai abaixo da pressão aórtica; neste ponto, a pressão intraventricular diminui rapidamente (relaxamento isovolumétrico) até o momento (e, talvez, além dele) em que ocorre abertura da valva mitral, com repetição do ciclo.

Conforme ilustrado na Fig. 24.10A, o volume sistólico anterógrado ejetado pelo VE depende do grau de enchimento VE durante a diástole ou **pré-carga**. Essa relação fundamental entre a pré-carga e o volume sistólico é a **lei de Frank-Starling**; deriva da relação entre a força muscular e o grau de contração do músculo, conforme descrito no Cap. 19. Em resumo, o volume diastólico aumentado aumenta o comprimento da fibra miocárdica. Em conseqüência, uma maior fração do comprimento do filamento de actina é exposta em cada sarcômero e, portanto, torna-se disponível para a formação de pontes cruzadas de miosina quando o cardiomiócito é despolarizado.

QUADRO 24.5 Causas de Insuficiência Circulatória na Ausência de Disfunção da Bomba Cardíaca

CAUSA DE INSUFICIÊNCIA CIRCULATÓRIA	MECANISMO
Enchimento cardíaco anormal	Hipovolemia (por exemplo, hemorragia)
	Tamponamento cardíaco (a compressão pelo líquido pericárdico impede o enchimento diastólico normal)
Ritmo cardíaco anormal	Bradicardia (↓ freqüência → ↓ débito anterógrado)
	Taquicardia (↑ freqüência → ↓ duração do intervalo de enchimento diastólico)
Circulação periférica anormal	Crise hipertensiva (↑ RVS → ↑ impedância para a ejeção VE → ↓ volume sistólico)
	Choque distributivo (↓ RVS → ↓ PAM → hipoperfusão orgânica)

RVS, resistência vascular sistêmica; PAM, pressão arterial média.

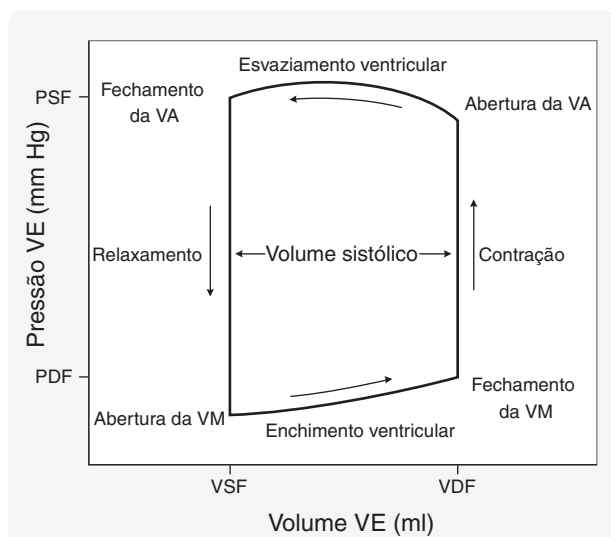



Fig. 24.9 Alça de pressão-volume ventricular esquerda normal. A abertura da valva mitral (*VM*) permite o aumento do volume ventricular esquerdo (*VE*) à medida que a câmara é preenchida com sangue durante a diástole. Quando a pressão ventricular excede a pressão atrial esquerda, ocorre fechamento da valva mitral. Durante a fase isovolumétrica da contração sistólica, o ventrículo esquerdo gera uma alta pressão, que finalmente força a abertura da valva aórtica (*VA*). A seguir, ocorre ejeção do volume sistólico, e a valva aórtica fecha-se quando a pressão aórtica ultrapassa a pressão VE. O relaxamento isovolumétrico faz com que o ventrículo retorne a seu estado de pressão mais baixa, com repetição do ciclo. O volume sistólico (isto é, o volume de sangue ejetado a cada ciclo de contração) é a diferença entre o volume diastólico final (*VDF*) e o volume sistólico final (*VSF*). PDF, pressão diastólica final; PSF, pressão sistólica final.

A impedância à ejeção VE ou **pós-carga** constitui o segundo determinante do volume sistólico (Fig. 24.10B). À medida que a impedância à ejeção (pós-carga) aumenta, o volume sistólico do ventrículo cai. Essa característica do coração normal provém do fato de que o aumento da resistência contra a qual o músculo cardíaco deve contrair-se leva a uma diminuição na extensão de encurtamento (isto é, redução do volume sistólico). Como a sensibilidade do volume sistólico à resistência ao efluxo é acentuada no ventrículo em falência, os agentes que diminuem a pós-carga são capazes de aumentar o volume sistólico VE em pacientes com IC (ver adiante).

Um terceiro determinante do desempenho cardíaco é a **contratilidade**, também descrita no Cap. 19. O estado contrátil do VE é descrito pela **relação de pressão-volume sistólicos finais** (**RPVSF**, Fig. 24.10C). A RPVSF é, com efeito, uma variante da lei de Frank-Starling. Enquanto a lei de Frank-Starling define a relação entre o volume diastólico VE (ou pré-carga) e o volume sistólico VE (ou débito cardíaco), a RPVSF descreve a relação entre o volume de enchimento diastólico e o desenvolvimento de tensão VE durante a contração isovolumétrica. Conforme ilustrado na Fig. 24.10C, um aumento no estado contrátil do VE, que se reflete por um desvio da RPVSF para cima, resulta em maior grau de desenvolvimento de tensão para qualquer volume diastólico final. Na presença de pós-carga fixa, o aumento da contratilidade resulta em maior grau de encurtamento do músculo e em aumento do volume sistólico VE.

Um determinante final do desempenho da bomba cardíaca é a **freqüência cardíaca**. Entretanto, se o desempenho contrátil do VE for preservado, o comprometimento do débito cardíaco ocorre em conseqüência de freqüência cardíaca anormal apenas em freqüências extremas fora da faixa fisiológica. A freqüência cardíaca pode representar um importante determinante do débito cardíaco em pacientes com disfunção contrátil sistólica.

COMPENSAÇÃO CARDÍACA

Quando a capacidade do miocárdio em manter o débito anterógrado normal falha, ocorre ativação de mecanismos compensatórios para preservar a função circulatória. O mecanismo de Frank-Starling aumenta o volume sistólico em resposta direta a um aumento da pré-carga. Esse recrutamento da reserva da pré-carga constitui a primeira resposta do sistema ao estresse hemodinâmico. O estresse hemodinâmico que não pode ser totalmente compensado pelo mecanismo de Frank-Starling estimula sistemas de sinalização que dão início a alterações estruturais em nível celular, um processo conhecido como **remodelagem** do miocárdio. Embora os estímulos subjacentes para a remodelagem continuem sendo uma área de pesquisa ativa, foi constatado que o padrão específico de remodelagem é determinado pela natureza do estresse aplicado. Se o mecanismo de Frank-Starling e os mecanismos de remodelagem forem incapazes de restabelecer o débito cardíaco anterógrado adequado, os sistemas neuro-humorais também são ativados. Esses sistemas modulam o volume intravascular e o tônus vasomotor para manter o aporte de oxigênio a órgãos críticos. Embora cada um desses mecanismos compensatórios contribua para a manutenção da função circulatória, cada um deles também pode contribuir para o desenvolvimento e a progressão da disfunção da bomba e insuficiência circulatória, conforme descrito adiante.

Mecanismo de Frank-Starling

No coração intacto, o aumento da pré-carga leva a um aumento do volume sistólico através do mecanismo de Frank-Starling. Embora esse mecanismo permaneça atuante no coração em falência, a relação entre volume diastólico final e volume sistólico é alterada. *Nos pacientes com disfunção sistólica, a relação entre volume diastólico final e volume sistólico caracteriza-se por um platô mais plano* (Fig. 24.11). Embora a expansão de volume possa representar uma estratégia útil para aumentar o volume sistólico em pacientes que operam no ramo ascendente da curva de Starling, a maioria dos pacientes com insuficiência cardíaca opera com volume intravascular *elevado*. Esse aumento do volume intravascular reflete o resultado final da ativação neuro-humoral (isto é, o eixo simpaticoadrenal do sistema renina-angiotensina-aldosterona; ver adiante). Por conseguinte, o tratamento da insuficiência circulatória cardiogênica raramente envolve a expansão do volume. Além disso, é preciso salientar que a expansão da pré-carga pode resultar em dilatação VE significativa, com conseqüente aumento da tensão da parede sistólica e diastólica VE.

Remodelagem e Hipertrofia Cardíacas

Na presença de aumento no estresse da parede miocárdica, ocorre hipertrofia cardíaca para manter o desempenho sistólico ventricular. Como a fração de ejeção VE é inversamente proporcional à tensão da parede, as adaptações que diminuem a tensão da parede sistólica aumentam a fração de ejeção VE. De acordo com a **lei de Laplace**, a tensão da parede (σ) é direta-

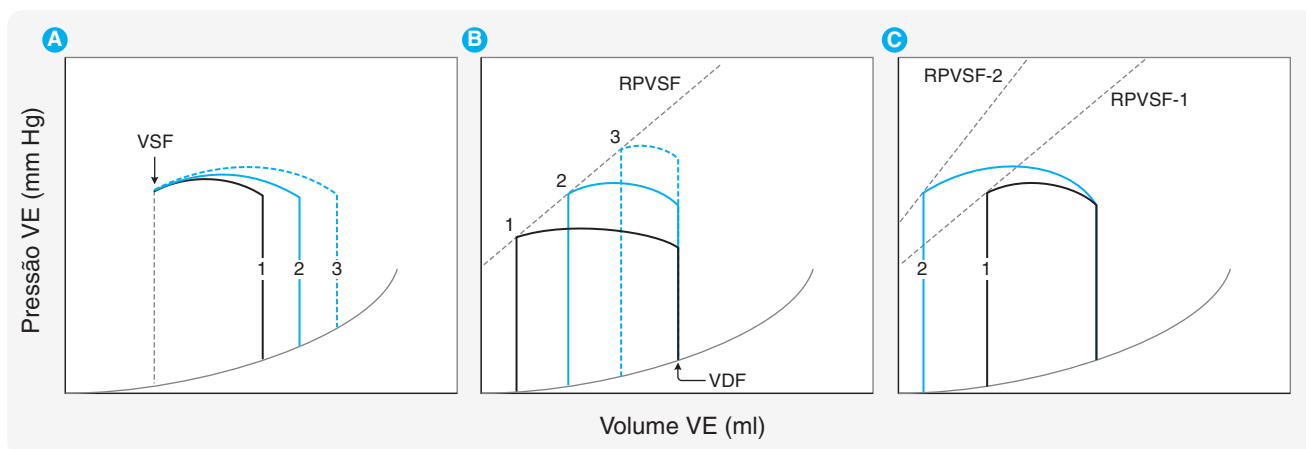



Fig. 24.10 Determinantes do débito cardíaco. As mudanças na pré-carga, pós-carga e contratilidade do miocárdio alteram a relação de pressão-volume do ciclo cardíaco. **A.** Aumentos da pré-carga (linhas 1, 2, 3) resultam em maior estiramento dos miócitos ventriculares, desenvolvimento de maior pressão diastólica final ventricular e ejeção de um maior volume sistólico (mecanismo de Frank-Starling). Observe que o volume sistólico final (*VSF*) é igual em cada caso, visto que não houve mudança na contratilidade do coração. **B.** Aumentos da pós-carga (pontos 1, 2, 3) produzem maior impedância ao débito ventricular esquerdo e resultam em diminuição proporcional do volume sistólico (a diferença entre o volume diastólico final [*VDF*] e o *VSF*). A pressão sistólica final está linearmente relacionada com o VSF; essa relação linear é denominada relação de pressão-volume sistólicos finais (*RPVSF*). **C.** Aumentos na contratilidade do miocárdio (linhas 1, 2), conforme observado após a administração de um agente inotrópico positivo, produzem desvio da RPVSF para cima e para a esquerda, resultando em aumento do volume sistólico.

mente proporcional à pressão (P) e ao raio (R) de uma câmara e inversamente proporcional à espessura da parede (h):

$$\sigma = P \times R/2h \qquad \text{Equação 24.1}$$

Nos casos de sobrecarga de pressão crônica, como a estenose aórtica ou a hipertensão sistêmica, o VE desenvolve um padrão concêntrico de hipertrofia, devido ao acréscimo de proteínas contráteis e novos sarcômeros *paralelamente* aos miofilamentos existentes. A **hipertrofia concêntrica** aumenta simultaneamente a espessura da parede (h) e diminui o tamanho da cavidade (R), resultando em redução efetiva na tensão da parede sistólica e, portanto, em preservação do desempenho sistólico. A desvantagem da remodelagem concêntrica provém da *diminuição da complacência VE* que ocorre em conseqüência desse padrão de hipertrofia. No ventrículo com redução da complacência, a pressão diastólica na câmara apresenta-se aumentada em qualquer volume de enchimento. Isso, por sua vez, leva a uma elevação das pressões AE e capilar pulmonar, predispondo, assim, a sintomas congestivos.

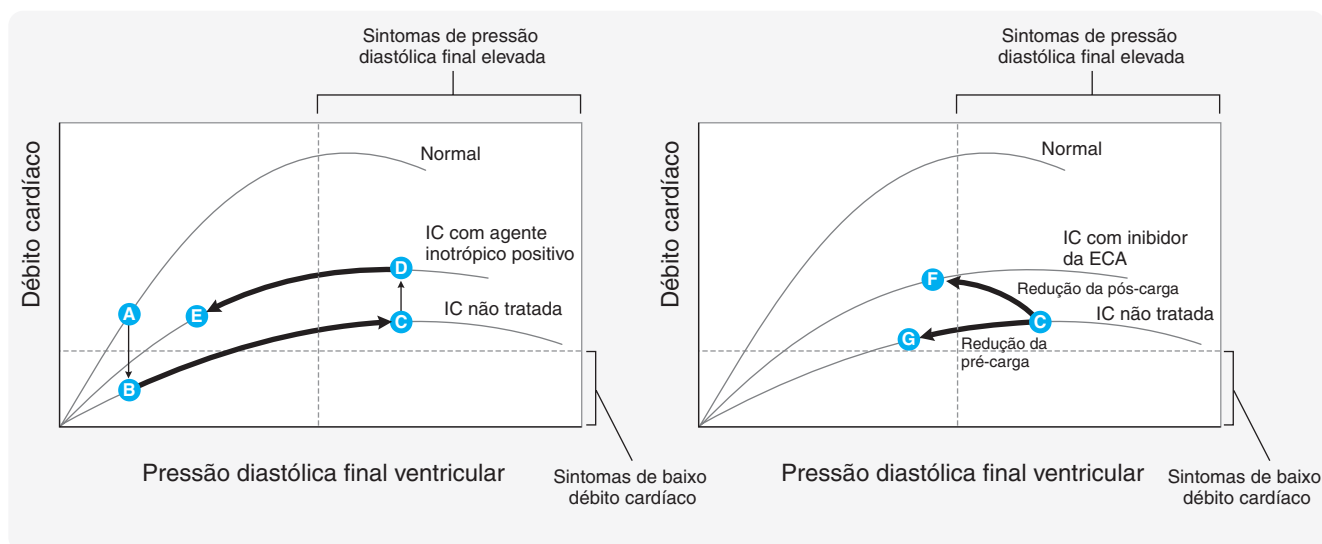



Fig. 24.11 A relação de Frank-Starling na insuficiência cardíaca. Painel da esquerda: A relação de Frank-Starling normal mostra um aumento acentuado do débito cardíaco com o aumento da pressão diastólica final ventricular (pré-carga). O ponto *A* descreve a pressão diastólica final e o débito cardíaco de um coração normal em condições de repouso. Na presença de disfunção contrátil (IC não tratada), o débito cardíaco cai **(B)** e a curva de Frank-Starling torna-se plana, de modo que o aumento da pré-carga reflete-se apenas por um aumento modesto do débito cardíaco **(C)**. Esse aumento do débito cardíaco é acompanhado de sintomas de pressão diastólica final alta, como dispnéia. O tratamento com um agente inotrópico positivo, como digitálico, desvia a curva de Frank-Starling para cima, e verifica-se um aumento do débito cardíaco **(D)**. A melhora da contratilidade do miocárdio sustenta uma redução suficiente da pré-carga, com alívio da congestão venosa **(E)**. **Painel da direita:** Dois dos principais tratamentos farmacológicos da IC consistem em redução da pós-carga (por exemplo, inibidores da ECA) e redução da pré-carga (por exemplo, diuréticos). A redução da pós-carga **(F)** aumenta o débito cardíaco em qualquer pré-carga e, portanto, eleva a relação de Frank-Starling. A redução da pré-carga **(G)** alivia os sintomas congestivos ao diminuir a pressão diastólica final ventricular ao longo da mesma curva de Frank-Starling.

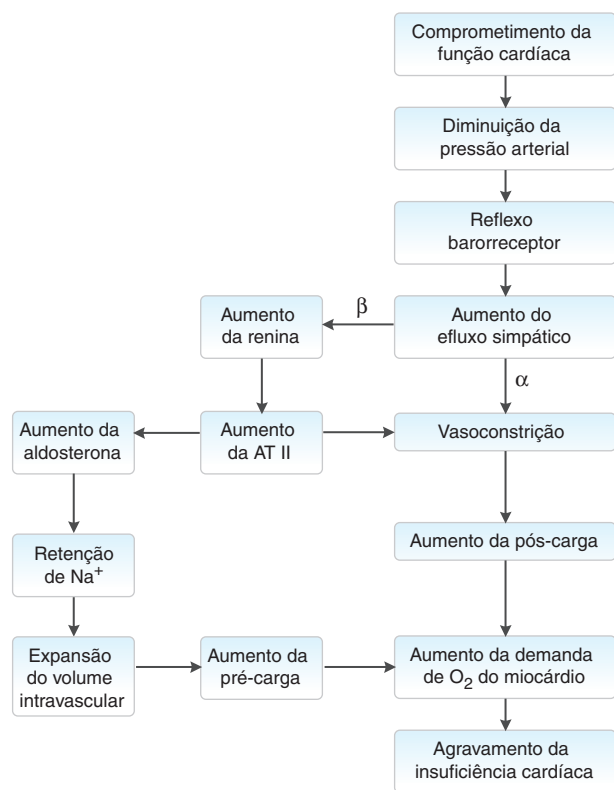



Fig. 24.12 Efeitos neuro-humorais da insuficiência cardíaca. O comprometimento da função cardíaca leva a uma diminuição da pressão arterial, com conseqüente ativação de barorreceptores, que aumentam o efluxo simpático. O efluxo simpático α-adrenérgico (α) provoca vasoconstrição, um efeito que aumenta a pós-carga. O aumento da pós-carga cria uma maior pressão contra a qual o coração deve contrair-se e, portanto, aumenta a demanda de O_2 do miocárdio. O efluxo simpático β-adrenérgico (β) aumenta a liberação de renina pelas células justaglomerulares. A renina cliva o angiotensinogênio em angiotensina I, e esta é convertida, a seguir, no hormônio ativo, a angiotensina II (AT II). A AT II possui uma ação vasoconstritora direta; além disso, aumenta a síntese e a secreção de aldosterona. A aldosterona aumenta a reabsorção de Na^+ pelo ducto coletor, resultando em expansão do volume intravascular e aumento da pré-carga. Em conjunto, a pós-carga e a pré-carga aumentadas aumentam a demanda de O_2 do miocárdio. No coração já comprometido, esses estresses aumentados podem resultar em agravamento da insuficiência cardíaca.

Em condições de sobrecarga de volume crônica, como insuficiência mitral ou aórtica, o VE desenvolve um padrão excêntrico de hipertrofia, devido ao acréscimo de proteínas contráteis e novos sarcômeros *em série* com os miofilamentos existentes. A **hipertrofia excêntrica** ajuda a manter o desempenho cardíaco através da modulação da tensão da parede diastólica. Ao contrário da situação observada após a remodelagem concêntrica, a hipertrofia excêntrica está associada a um *aumento da complacência VE*. O aumento da complacência permite o aumento do volume diastólico final VE, sem elevação significativa das pressões diastólicas ventricular esquerda e atrial esquerda. Essa atenuação na elevação da pressão das câmaras permite ao sistema manter um débito cardíaco anterógrado através de um aumento do volume sistólico total induzido pelo volume. Durante a fase compensada da hipertrofia excêntrica, a espessura da parede do VE aumenta de modo aproximadamente proporcional ao aumento do raio da câmara.

Ativação Neuro-Humoral

A incapacidade do coração de produzir um débito anterógrado adequado ativa diversos sistemas neuro-humorais, freqüentemente com conseqüências deletérias (Fig. 24.12). A diminuição da pressão arterial ativa o reflexo barorreceptor, estimulando a liberação de catecolaminas; por sua vez, as catecolaminas produzem taquicardia (através dos receptores β_1) e vasoconstrição (através dos receptores α_1 periféricos). A estimulação dos receptores β_1 nas células justaglomerulares (JG) renais promove a liberação de renina. As células JG também liberam renina em resposta à diminuição da perfusão renal que acompanha o débito cardíaco diminuído. A renina cliva o angiotensinogênio circulante em angiotensina I, que é subseqüentemente convertida em angiotensina II (AT II) pela enzima conversora de angiotensina (ECA). A AT II atua através dos receptores AT_1 para aumentar o tônus vasomotor arterial. A AT II também ativa vários mecanismos fisiológicos que aumentam o volume intravascular, incluindo a liberação de aldosterona das glândulas supra-renais (promovendo, assim, a retenção de sal e de água), liberação de vasopressina (ADH) da neuro-hipófise e ativação do centro da sede no hipotálamo. Além disso, a AT II parece constituir um importante mediador da hipertrofia vascular e miocárdica.

A taquicardia e o aumento de volume intravascular que acompanham a ativação desses mecanismos neuro-humorais ajudam a manter o débito cardíaco anterógrado, e a vasoconstrição sistêmica que ocorre proporciona um mecanismo pelo qual os centros reguladores centrais podem superar a auto-regulação local do fluxo sangüíneo. Em seu conjunto, esses mecanismos permitem que o sistema cardiovascular mantenha a perfusão dos órgãos críticos na presença de débito cardíaco reduzido. Entretanto, a estimulação simpática do coração também aumenta a demanda de oxigênio do miocárdio através de aumento da pós-carga (constrição arteriolar) e pré-carga (retenção de sódio e de água). A estimulação simpática contínua acaba resultando em infra-regulação dos receptores β-adrenérgicos, comprometendo ainda mais a capacidade do sistema de manter o débito anterógrado. *O objetivo central do manejo farmacológico atual da IC consiste em modular a ação desses efetores neuro-humorais* (Fig. 24.13).

MANEJO CLÍNICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O tratamento farmacológico da IC sofreu uma notável expansão no decorrer das últimas três décadas. A evolução da terapia "ativa para cargas" revolucionou o manejo dos pacientes com IC, e numerosos estudos clínicos em grande escala demonstraram que esses tratamentos estão associados a uma redução estatisticamente significativa na morbidade e mortalidade. Além disso, os progressos na detecção e no tratamento da hipertensão e o manejo da CAD complexa de múltiplos vasos modificaram radicalmente a evolução clínica de pacientes com disfunção contrátil. É útil organizar as estratégias de tratamento para a disfunção contrátil em pacientes que apresentam ou que correm risco de insuficiência cardíaca sintomática, de acordo com as seguintes metas fisiológicas: redução da pré-carga, redução da pós-carga e aumento do inotropismo. O Quadro 24.6 fornece um resumo dos efeitos hemodinâmicos e dos mecanismos de ação das classes de fármacos que são comumente utilizadas no tratamento da insuficiência cardíaca.

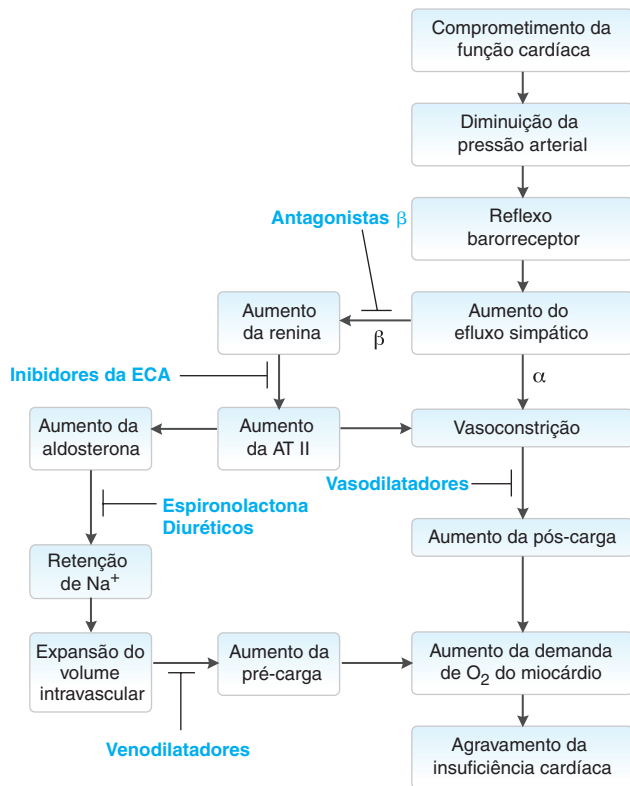



Fig. 24.13 Modulação farmacológica dos efeitos neuro-humorais da insuficiência cardíaca. Numerosos agentes terapêuticos empregados no manejo da insuficiência cardíaca modulam os sistemas neuro-humorais que são ativados pela função cardíaca comprometida. O sistema de renina-angiotensina-aldosterona pode ser inibido por (1) antagonistas β-adrenérgicos, que inibem a liberação de renina pelas células justaglomerulares do rim; (2) inibidores da ECA, que impedem a conversão da angiotensina I no hormônio ativo, a angiotensina II; e (3) espironolactona, que antagoniza competitivamente a ligação da aldosterona ao receptor de mineralocorticóides. Os diuréticos promovem a excreção de Na^+ e, portanto, contrabalançam a retenção de Na^+ estimulada pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Os venodilatadores anulam o efeito da expansão do volume intravascular ao aumentar a capacitância venosa periférica, diminuindo, assim, a pré-carga. Os vasodilatadores arteriais diretos aliviam a vasoconstrição mediada pelos receptores α-adrenérgicos e pelos receptores de angiotensina II, induzida pelo aumento do efluxo simpático. Os glicosídios cardíacos, os agonistas β-adrenérgicos e os inibidores da fosfodiesterase cardíaca também são utilizados na IC para aumentar a contratilidade do miocárdio (*não indicados*).

REDUÇÃO DA PRÉ-CARGA

Diuréticos

Os diuréticos vêm sendo, há muito tempo, a base do tratamento farmacológico de pacientes com insuficiência cardíaca esquerda e continuam sendo componentes integrantes do tratamento de pacientes com sintomas congestivos e/ou sobrecarga de volume intravascular. Todavia, apesar da eficácia desses agentes na redução dos sintomas congestivos, não há evidência de benefício do tratamento com diuréticos de alça ou com diuréticos tiazídicos em relação à taxa de mortalidade.

Os agentes natriuréticos mais comumente utilizados na IC consistem nos diuréticos de alça, que incluem a furosemida e a bumetanida. Esses fármacos inibem o co-transportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ (NKCC2) no ramo ascendente espesso da alça de Henle, resultando em excreção aumentada de sódio, potássio e água. Os diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, também são utilizados no tratamento dos sintomas congestivos, particularmente em pacientes com cardiopatia hipertensiva e com disfunção sistólica VE. Os tiazídicos inibem a reabsorção de sódio e de cloreto através do co-transportador de Na^+-Cl^- (NCC1) no túbulo contornado distal e são agentes natriuréticos menos eficazes do que os diuréticos de alça. Com freqüência, os tiazídicos são ineficazes como monoterapia para os sintomas congestivos apresentados por pacientes com doença renal crônica. Algumas vezes, os tiazídicos são co-administrados com diuréticos de alça a pacientes com redução da TFG e sobrecarga de volume refratária, bem como em pacientes selecionados que apresentam IC e nos quais o tratamento com diuréticos de alça apenas não produz diurese adequada. (Consultar o Cap. 20 para uma discussão mais detalhada dos diuréticos.)

Antagonistas dos Receptores de Aldosterona

A espironolactona é um diurético poupador de potássio que atua como antagonista competitivo no receptor de aldosterona, diminuindo, assim, a troca de sódio-potássio no túbulo distal e ducto coletor do néfron. Um estudo clínico recente desse fármaco em pacientes com IC sistólica (o estudo RALES) recebeu muita atenção. Nesse estudo, pacientes com IC grave foram tratados com baixas doses de espironolactona (25 a 50 mg ao dia); os pacientes recrutados não apresentaram comprometimento renal significativo e receberam concomitantemente tratamento padrão para a insuficiência cardíaca (inibidor da ECA, diurético de alça ± digoxina). Nos pacientes tratados com espironolactona, a taxa de mortalidade de todas as causas (incluindo morte cardíaca súbita e morte por insuficiência cardíaca progressiva) foi reduzida em cerca de 30%, assim como as internações devido a exacerbações da IC. Com freqüência, a espironolactona é administrada em associação com um inibidor da ECA (ver adiante). Como tanto a espironolactona quanto os inibidores da ECA diminuem a excreção de K^+, é necessário monitorar cuidadosamente a suplementação de potássio e os níveis plasmáticos de K^+.

Venodilatadores

Com freqüência, os agentes venodilatadores são co-administrados com diuréticos em pacientes com sintomas congestivos. O protótipo desses fármacos é a nitroglicerina (NTG). A nitroglicerina aumenta a capacitância venosa e, portanto, diminui o retorno venoso ao coração. A diminuição do retorno venoso resulta em redução do volume da câmara VE e da pressão diastólica VE. Esses efeitos dos nitratos diminuem a demanda de oxigênio do miocárdio, o que pode ser particularmente benéfico para pacientes com angina coexistente e disfunção VE.

Os nitratos também podem ser particularmente efetivos nos casos em que a IC esquerda resulta de isquemia aguda do miocárdio. Nessa condição, ocorre comprometimento do relaxamento VE, a complacência VE encontra-se diminuída e a pressão diastólica VE está tipicamente elevada. Através do aumento da capacitância venosa, os nitratos diminuem o retorno venoso ao coração e reduzem o volume diastólico VE. Por sua vez, a diminuição do volume diastólico leva a uma redução do consumo de oxigênio do miocárdio. Além disso, os nitratos podem aliviar a isquemia, melhorando, assim, o relaxamento diastólico. Por conseguinte, os efeitos benéficos da administração de nitratos nessa situação incluem uma redução da pré-carga e melhora da complacência VE.

QUADRO 24.6 Agentes Farmacológicos Utilizados no Tratamento da Insuficiência Cardíaca

FÁRMACO OU CLASSE DE FÁRMACOS	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITO HEMODINÂMICO	OBSERVAÇÕES CLÍNICAS
Fármacos com Comprovada Redução da Mortalidade			
Inibidores da ECA	Inibem a geração de AT II → ↓ ativação do receptor AT_1	Diminuição da pós-carga Diminuição da pré-carga	Podem causar hipercalemia
Antagonistas β	Antagonistas competitivos no receptor β-adrenérgico → ↓ liberação de renina	Diminuição da pós-carga Diminuição da pré-carga	Podem estar relativamente contra-indicados para a insuficiência cardíaca gravemente descompensada
Espironolactona	Antagonista competitivo no receptor de aldosterona	Diminuição da pré-carga	O benefício em termos de taxa de mortalidade pode não depender dos efeitos hemodinâmicos; pode causar hipercalemia
Fármacos Utilizados para Melhora Sintomática			
Restrição de Na^+/H_2O	Diminuição do volume intravascular	Diminuição da pré-carga	Pode ajudar a limitar a formação de edema
Diuréticos	Inibem a reabsorção renal de Na^+	Diminuição da pré-carga	A furosemida é mais efetiva para o tratamento dos sintomas congestivos
Digoxina	Inibe a Na^+/K^+ ATPase → ↑ Ca^{2+} intracelular → ↑ contratilidade	Aumento da contratilidade	Retarda a condução nodal atrioventricular
Nitratos orgânicos	Aumentam NO → relaxamento do músculo liso venoso → ↑ capacitância venosa	Diminuição da pré-carga	Diminui a demanda de O_2 do miocárdio
Dobutamina	Estimula os receptores β-adrenérgicos	Aumento da contratilidade (efeito β_1) Diminuição da pós-carga (efeito β_2)	Utilizada apenas na situação aguda
Anrinona, milrinona	Inibem a fosfodiesterase → ↑ efeito β-adrenérgico	Aumento da contratilidade Diminuição da pós-carga Diminuição da pré-carga	Utilizadas apenas na situação aguda

REDUÇÃO DA PÓS-CARGA

Inibidores da ECA

Os inibidores da ECA inibem reversivelmente a enzima conversora de angiotensina (ECA). A conseqüente diminuição da angiotensina II (AT II) produz vários benefícios potenciais. A AT II é um componente importante da regulação neuro-humoral da circulação em falência. Em resposta à hipoperfusão renal, o rim aumenta a secreção de renina, resultando em produção aumentada de AT II, conforme assinalado anteriormente (ver também Cap. 20). Por sua vez, a AT II estimula a glândula supra-renal a secretar aldosterona. De modo global, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona aumenta o tônus vasomotor, bem como a retenção de sódio e de água. Essas alterações hemodinâmicas resultam em aumento do volume intravascular (levando, por fim, a um aumento do enchimento diastólico VE e aumento do volume sistólico VE) e redistribuição periférica do débito cardíaco (mediada pelos efeitos vasoconstritores da AT II).

A administração de um inibidor da ECA reverte a vasoconstrição e a retenção de volume que caracterizam a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A redução da pós-carga diminui a impedância à ejeção VE e, portanto, aumenta o volume sistólico VE. A reversão da retenção de volume relacionada com a aldosterona diminui a pré-carga. Esses efeitos são sinérgicos em pacientes com IC: à medida que aumenta o volume sistólico, a TFG também aumenta, resultando em maior aporte de sódio e de água ao néfron distal, onde (na ausência de elevação dos níveis de aldosterona estimulada pela renina) ocorrem natriurese e diurese. A inibição da ECA também pode aumentar a capacitância venosa (e, portanto, reduzir a pré-carga) ao diminuir a degradação do vasodilatador endógeno, a bradicinina. Ao alterar a remodelagem do miocárdio que ocorre após infarto do miocárdio com elevação do segmento ST, os inibidores da ECA podem proporcionar um benefício adicional em pacientes com IC e CP concomitantes.

Os inibidores da ECA possuem um impacto estatisticamente significativo sobre a sobrevida dos pacientes com insuficiência cardíaca. Esse benefício na taxa de mortalidade foi demonstra-

do pela primeira vez em pacientes com insuficiência cardíaca grave no estudo clínico CONSENSUS: a redução da taxa de mortalidade aproximou-se de 40% com 6 meses e de 31% com 1 ano. O benefício dos inibidores da ECA para a taxa de mortalidade foi confirmado em uma gama mais ampla de pacientes no SOLVD Treatment Trial (redução de 16% na taxa de mortalidade) e no V-Heft II Trial (redução de 28% na taxa de mortalidade), bem como em pacientes na fase convalescente após IM (SAVE Trial, redução de 19% na taxa de mortalidade).

Os antagonistas AT_1 (algumas vezes denominados bloqueadores dos receptores de angiotensina ou ARB) constituem uma classe relativamente nova de agentes que inibem o eixo renina-angiotensina-aldosterona em nível do receptor de angiotensina II. Esses fármacos apresentam um perfil hemodinâmico semelhante ao dos inibidores da enzima conversora. Estudos clínicos recentes demonstraram um benefício dos antagonistas AT_1 em termos de taxa de mortalidade em pacientes com IC sistólica grave (fração de ejeção VE <40%). Em algumas circunstâncias, esse benefício na taxa de mortalidade pode ser aditivo ao da administração concomitante de inibidor da ECA (estudos clínicos CHARM).

Antagonistas dos Receptores β-Adrenérgicos

Mais recentemente, a atenção foi direcionada para o uso de antagonistas dos receptores β-adrenérgicos no tratamento de pacientes com IC. Embora o uso de antagonistas β possa parecer intuitivamente paradoxal, os estudos clínicos conduzidos estabeleceram que esses fármacos aumentam a sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca. Os benefícios dos antagonistas β em paciente com insuficiência cardíaca foram variavelmente atribuídos a: (1) inibição da liberação de renina, (2) atenuação dos efeitos citotóxicos e de sinalização das catecolaminas circulantes elevadas e, de modo mais geral, (3) prevenção das síndromes coronarianas agudas. Por conseguinte, os antagonistas β, à semelhança dos inibidores da ECA, podem atenuar os efeitos adversos dos reguladores neuro-humorais em pacientes com insuficiência cardíaca. Além disso, como os antagonistas β e os inibidores da ECA atuam através de mecanismos distintos e apresentam toxicidades que não se superpõem, é razoável administrar esses fármacos concomitantemente a pacientes com IC.

Vasodilatadores

A hidralazina é um vasodilatador de ação direta, que diminui a resistência vascular sistêmica e, portanto, a pós-carga. O mecanismo de ação da hidralazina ainda não foi estabelecido. A vasodilatação arterial produzida pela hidralazina é particularmente pronunciada quando o fármaco é administrado por via intravenosa. O uso clínico da hidralazina tem sido limitado por diversos fatores, incluindo a indução de taquicardia reflexa durante a sua administração intravenosa, desenvolvimento de taquifilaxia e ocorrência de uma síndrome de lúpus induzida por fármaco durante a administração crônica. Esse agente demonstrou ter um benefício na taxa de mortalidade da IC quando co-administrado com nitratos orgânicos (estudo clínico AHEFT). Tipicamente, a combinação de nitrato-hidralazina é reservada para pacientes que não podem tolerar um tratamento com inibidores da ECA.

AGENTES INOTRÓPICOS

Glicosídios Cardíacos

Os glicosídios digitálicos inibem a Na^+-K^+ ATPase do sarcolema nos miócitos cardíacos. Essa ação aumenta o Na^+ intracelular, ativa o trocador de Na^+-Ca^{2+} e aumenta o Ca^{2+} intracelular, incluindo as reservas de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático. Isso, por sua vez, leva a uma liberação aumentada de cálcio com a estimulação dos miócitos, resultando em aumento da contratilidade do miocárdio (isto é, desvio da RPVSF para cima/para a esquerda). Embora os pacientes com IC freqüentemente tenham alívio dos sintomas congestivos durante o tratamento com glicosídios cardíacos, esses fármacos não demonstraram diminuir a taxa de mortalidade.

Aminas Simpaticomiméticas

A dobutamina é a amina simpaticomimética parenteral utilizada mais comumente no tratamento da IC sistólica. A dobutamina é um congênere sintético da epinefrina, que estimula os receptores β_1 e, em menor grau, os receptores β_2 e os receptores α_1. A estimulação dos receptores β_1 predomina com taxas de infusão terapêuticas, resultando em aumento da contratilidade dos miócitos cardíacos. A estimulação dos receptores β_2 vasculares provoca vasodilatação arterial e redução da pós-carga. Os efeitos combinados de aumento da contratilidade e diminuição da pós-carga levam a uma melhora no desempenho cardíaco global.

Inibidores da Fosfodiesterase

Os inibidores da fosfodiesterase (como a **inanrinona** e a **milrinona**) inibem a degradação do cAMP nos miócitos cardíacos e, portanto, aumentam o cálcio intracelular e a contratilidade (inotropismo). Na vasculatura sistêmica, esses agentes provocam dilatação tanto dos vasos de resistência arteriolares quanto dos vasos de capacitância venosos, diminuindo, assim, a pós-carga e a pré-carga. Em conseqüência desses efeitos conjuntos, os inibidores da fosfodiesterase foram designados como "inodilatadores". Apesar dessas ações positivas, tanto os inibidores da fosfodiesterase quanto as aminas simpaticomiméticas são reservados para o tratamento a curto prazo de pacientes com descompensação aguda da insuficiência cardíaca. Com efeito, foi constatado que o tratamento a longo prazo com inibidores da fosfodiesterase *aumenta* a taxa de mortalidade.

TERAPIA DE COMBINAÇÃO

Os fármacos descritos neste capítulo oferecem várias abordagens para a farmacoterapia da insuficiência cardíaca. Alguns agentes, em particular os inibidores da ECA e os antagonistas β, demonstraram ter um benefício significativo para a taxa de mortalidade em estudos clínicos randomizados e, provavelmente, deverão ser considerados como a nova base da terapia. Outros fármacos, como a digoxina e os diuréticos, têm constituído a base do alívio sintomático, apesar da ausência de benefício em termos de taxa de mortalidade.

O uso de terapia de combinação deve ser considerado com cautela em pacientes com IC, a fim de evitar efeitos adversos como hipotensão, arritmias, desequilíbrio eletrolítico e insuficiência renal. Todavia, esses pacientes tipicamente necessitam de esquemas de múltiplos fármacos para melhorar o seu estado funcional.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

A hipertensão, a cardiopatia isquêmica e a IC são doenças cardiovasculares comuns, que ocorrem isoladamente ou em associação. Diversas estratégias terapêuticas estão direcionadas

para as vias celulares e moleculares que estão disfuncionais nesses estados mórbidos. A terapia de combinação com fármacos de diversas classes é freqüentemente necessária para tratar a complexa fisiopatologia dessas afecções e obter o resultado terapêutico desejado.

As pesquisas atuais na genômica cardiovascular e vias neuro-humorais prometem fornecer uma nova compreensão da fisiopatologia da doença cardiovascular. Por exemplo, a fisiopatologia da hipertensão essencial pode, em muitos casos, envolver mutações ou polimorfismos nos genes que codificam o angiotensinogênio, a renina, o receptor de angiotensina II (AT_1), a endotelina, o receptor de glicocorticóides, o receptor de insulina, a óxido nítrico sintase endotelial e o canal de Na^+ epitelial (ENaC). Com o esclarecimento dos determinantes genéticos da regulação cardiovascular, poderá ser possível identificar prospectivamente pacientes de alto risco e desenvolver terapias específicas capazes de exercer seus efeitos terapêuticos nos mecanismos moleculares e celulares que impulsionam a doença nesses pacientes.

Nesses últimos anos, os agentes direcionados para as vias neuro-humorais — como inibidores da ECA e antagonistas β — tornaram-se a base do tratamento de todas as doenças cardiovasculares. Estudos clínicos de grande porte demonstraram consistentemente que esses fármacos reduzem a taxa de mortalidade em pacientes com hipertensão, pacientes com coronariopatia e IM anterior e pacientes com IC sistólica. No decorrer desses últimos 25 anos, a maior compreensão dos mecanismos básicos aprimorou a capacidade do médico de modificar tanto a expressão clínica quanto a evolução das doenças cardiovasculares: os exemplos incluem os recentes avanços na prevenção primária da coronariopatia e o possível impacto da modulação neuro-humoral sobre a evolução da IC. As pesquisas atuais têm por objetivo identificar e caracterizar novos alvos farmacológicos, incluindo numerosas moléculas de sinalização que estão anormais no coração em falência. Foi relatado que os níveis elevados de mediadores inflamatórios — como o fator de necrose tumoral α (TNF-α), a interleucina-6 (IL-6) e a endotelina 1 — e de enzimas — como a óxido nítrico sintase induzível, colagenases e metaloproteinases da matriz — contribuem, de alguma maneira, para as alterações estruturais e funcionais deletérias que ocorrem no coração em falência.

■ *Leituras Sugeridas*

Hipertensão

ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative-Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997. *(Resultados de um importante ensaio clínico que comparou fármacos para o tratamento inicial da hipertensão arterial.)*

August P. Initial treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:610–617. *(Resumo das abordagens terapêuticas da hipertensão arterial.)*

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2571. *(Diretrizes atuais para a classificação e o tratamento da hipertensão arterial.)*

Franse LV, Pahor M, DiBari M, et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the SHEP trial. *Hypertension* 2000;35:1025–1030. *(Associação entre o uso de diuréticos e hipopotassemia.)*

Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000;356:411. *(Manejo clínico da emergência hipertensiva.)*

Cardiopatia Isquêmica

Abrams J. Chronic stable angina. *N Engl J* Med 2005;352: 2524–2533. *(Farmacologia clínica dos tratamentos da coronariopatia crônica.)*

American Heart Association 2005 guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Part 8: stabilization of the patient with acute coronary syndromes. *Circulation* 2005; IV(Suppl):89–110. *(Manejo de emergência das síndromes coronarianas agudas.)*

Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part I: introduction and cytokines. Part II: acute-phase reactants and biomarkers of endothelial cell activation. Part III: biomarkers of oxidative stress and angiogenic growth factors; Part IV: matrix metalloproteinases and biomarkers of platelet activation. *Circulation* 2006;113:72–75,152–155,289–292,382–385. *(Revisão da fisiopatologia e das evidências clínicas sobre o valor dos mediadores inflamatórios nas síndromes coronarianas agudas.)*

Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893–1900. *(Diretrizes atuais para a avaliação e o tratamento de pacientes com angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST.)*

Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504. *(Ensaio clínico que demonstra os benefícios clínicos da terapia agressiva com estatinas após síndrome coronariana aguda.)*

Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(Suppl 1):III27–III32. *(Base molecular da aterosclerose.)*

Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481–3488. *(Base molecular da doença da artéria coronária.)*

Insuficiência Cardíaca

ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1116–1143. *(Diretrizes de consenso para o manejo da insuficiência cardíaca.)*

Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007–2018. *(Abordagem clínica da insuficiência cardíaca.)*

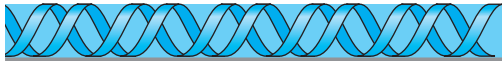
Opie LH. Cellular basis for therapeutic choices in heart failure. *Circulation* 2004;110:2559–2561. *(Base molecular da terapêutica da insuficiência cardíaca.)*

Stevenson LW. Clinical use of inotropic agents for heart failure: looking backward or forward. Part I: inotropic infusions during hospitalization. Part II: chronic inotropic therapy. *Circulation* 2003;108:367–372, 492–497. *(Avaliação do uso de agentes inotrópicos para a insuficiência cardíaca.)*

Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049–2057. *(Ensaio clínico recente que mostra os benefícios em termos de mortalidade em pacientes negros auto-identificados.)*

IV

Princípios de Farmacologia Endócrina

25

Farmacologia do Hipotálamo e da Hipófise

Ehrin J. Armstrong e Armen H. Tashjian, Jr.

Introdução
Caso
Fisiologia do Hipotálamo e da Hipófise
Relação entre o Hipotálamo e a Hipófise
Inibição por Retroalimentação
Fisiologia, Fisiopatologia e Farmacologia de cada Eixo Individualmente
Adeno-Hipófise
Eixo Hipotalâmico-Hipofisário–Hormônio do Crescimento
Eixo Hipotalâmico-Hipofisário–Prolactina
Eixo Hipotalâmico-Hipofisário–Tireóide
Eixo Hipotalâmico-Hipofisário–Supra-Renal
Eixo Hipotalâmico-Hipofisário–Sistema Reprodutor
Neuro-Hipófise
Hormônio Antidiurético (ADH)
Ocitocina
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

O hipotálamo e a hipófise funcionam de modo cooperativo como reguladores dominantes do sistema endócrino. Em seu conjunto, os hormônios secretados pelo hipotálamo e pela hipófise controlam importantes funções homeostáticas e metabólicas, desde a reprodução até o controle da fisiologia da tireóide. Este capítulo introduz a fisiologia e a regulação dos hormônios hipotalâmicos e hipofisários através de uma discussão da regulação por retroalimentação e dos vários eixos de regulação hormonal. A seguir, analisa a utilidade farmacológica dos fatores hipotalâmicos e hipofisários, dando ênfase à regulação de vias endócrinas específicas. Três conceitos são de suma importância neste capítulo: (1) o controle hipotalâmico da liberação dos hormônios hipofisários; (2) a inibição por retroalimentação negativa; e (3) os eixos endócrinos. O conhecimento profundo dessas vias e seus mecanismos também proporciona uma base para compreender todos os capítulos desta seção.

■ Caso

GR é um chefe de vendas muito dinâmico, de 54 anos de idade. Viaja constantemente e tem orgulho de seu alto nível de condicionamento físico e entusiasmo em superar suas projeções de venda a cada trimestre. Entretanto, nesses últimos 2 anos, começou a sentir-se cada vez mais cansado e tem dificuldade em percorrer rapidamente as longas distâncias dos terminais de aeroportos. Sempre teve um aperto de mão bem firme, porém, ultimamente, também percebeu que o seu anel de empresa e a sua aliança estão muito apertados. Recentemente, GR também ficou frustrado ao ter que renovar toda sua coleção de sapatos, devido a um aumento do número que calça, de 42 para 44. Uma tarde, ao pegar um avião de retorno para a sua casa, um homem sentado a seu lado disse-lhe: "Sinto muito, mas não posso deixar de lhe falar. Sou médico e me parece que o Sr. está com acromegalia."

GR em seu íntimo achou absurda a idéia de que possa ter algum problema de saúde, mas mesmo assim comenta o ocorrido à sua esposa. A pedido dela, GR então procura o seu médico para uma avaliação. O nível sérico do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) está significativamente elevado após correção para a idade de GR, e o nível sérico de hormônio do crescimento atinge 10 ng/mL (normal, <1 ng/mL) após uma carga de glicose oral de 75 mg. A imagem de ressonância magnética (IRM) da cabeça revela um adenoma hipofisário com diâmetro máximo de 1,5 cm, compatível com um diagnóstico de acromegalia devido a um adenoma secretor de hormônio do crescimento. Após ser encaminhado a um endocrinologista e neurocirurgião, GR decide submeter-se a uma cirurgia transesfenoidal da hipófise. GR tolera bem a cirurgia, porém os níveis de hormônio do crescimento no pós-operatório permanecem elevados.

Com base na elevação persistente dos níveis séricos de hormônio do crescimento, o endocrinologista de GR recomenda um tratamento clínico com octreotida. GR tolera bem as injeções, porém a necessidade de injeções a cada 8 horas o incomoda, e os guardas de segurança do aeroporto o obrigam sempre a colocar as agulhas na bagagem. Depois de 2 meses de injeções freqüentes, GR começa a utilizar uma forma de depósito de octreotida de ação longa, que é injetado uma vez ao mês. GR está muito mais contente com essa formulação, embora continue tendo náusea leve e distensão abdominal como efeitos adversos da medicação.

Depois de 6 meses de injeções de octreotida de depósito, os níveis de hormônio do crescimento e do fator de crescimento semelhante à insulina permanecem elevados. GR sente-se frustrado com a ausência de melhora dos ensaios bioquímicos, mas considera-se mais em forma do que antes do tratamento. O endocrinologista de GR recomenda um tratamento com pegvisomanto como abor-

dagem clínica alternativa para tratar os efeitos dos níveis elevados de hormônio do crescimento. GR começa com injeções mensais de pegvisomanto. Seis meses depois, os níveis de fator do crescimento semelhante à insulina tornam-se indetectáveis. GR volta a viajar pelo país à procura de maiores vendas e só pára na cidade o suficiente para efetuar anualmente uma IRM da cabeça e provas de função hepática.

QUESTÕES

- **1.** Por que os níveis séricos de IGF-1 constituem um teste de triagem apropriado para a acromegalia?
- **2.** Como a somatostatina bloqueia os efeitos dos níveis elevados de hormônio do crescimento?
- **3.** Por que GR recebeu injeções de octreotida e de pegvisomanto, em lugar de tomar esses fármacos por via oral?
- **4.** Por que é necessário monitorizar GR com IRM seriadas e provas de função hepática durante o tratamento com pegvisomanto?

FISIOLOGIA DO HIPOTÁLAMO E DA HIPÓFISE

RELAÇÃO ENTRE O HIPOTÁLAMO E A HIPÓFISE

Sob a perspectiva do desenvolvimento, a hipófise é constituída por dois órgãos estreitamente associados. A **adeno-hipófise** (hipófise anterior) deriva do tecido ectodérmico. A **neuro-hipófise** (hipófise posterior) é uma estrutura neural derivada da superfície ventral do diencéfalo. Os prefixos adeno- e neuro- indicam a origem ectodérmica neural dos componentes anterior e posterior da hipófise, respectivamente. Existe também um lobo intermediário na maioria dos mamíferos, mas que é vestigial nos seres humanos.

Embora a adeno-hipófise e a neuro-hipófise tenham origens embriológicas diferentes, o hipotálamo controla a atividade de ambos os lobos. A forma de conexão entre o hipotálamo e a hipófise constitui um dos pontos mais importantes de interação entre o sistema nervoso e o sistema endócrino. O hipotálamo atua como transdutor neuroendócrino, integrando sinais neurais provenientes do cérebro e convertendo-os em mensagens químicas (em grande parte, peptídios) que regulam a secreção dos hormônios hipofisários. Por sua vez, os hormônios hipofisários alteram as atividades dos órgãos endócrinos periféricos.

O controle hipotalâmico da adeno-hipófise ocorre através da secreção hipotalâmica de hormônios no **sistema vascular porta-hipotalâmico-hipofisário** (Fig. 25.1). O leito capilar inicial desse sistema porta é constituído por ramos da artéria hipofisária superior que se distribuem ao redor dos neurônios do hipotálamo. A presença de fenestrações endoteliais nesse leito capilar permite a liberação dos fatores hipotalâmicos na corrente sangüínea. A seguir, esses capilares coalescem em veias curtas, que se estendem até a adeno-hipófise. Ao alcançar a adeno-hipófise, as veias ramificam-se e formam um segundo leito capilar que banha as células endócrinas da adeno-hipófise com hormônios secretados pelo hipotálamo.

Existe uma conexão neural direta entre o hipotálamo e a neuro-hipófise. Os neurônios no hipotálamo sintetizam hormônios — destinados a armazenamento na neuro-hipófise — nos corpos celulares dos núcleos supra-ópticos e paraventriculares. A seguir, esses hormônios são transportados pelos axônios até a neuro-hipófise, onde são armazenados em terminações neuronais até a ocorrência de um estímulo de liberação. Por conseguinte,

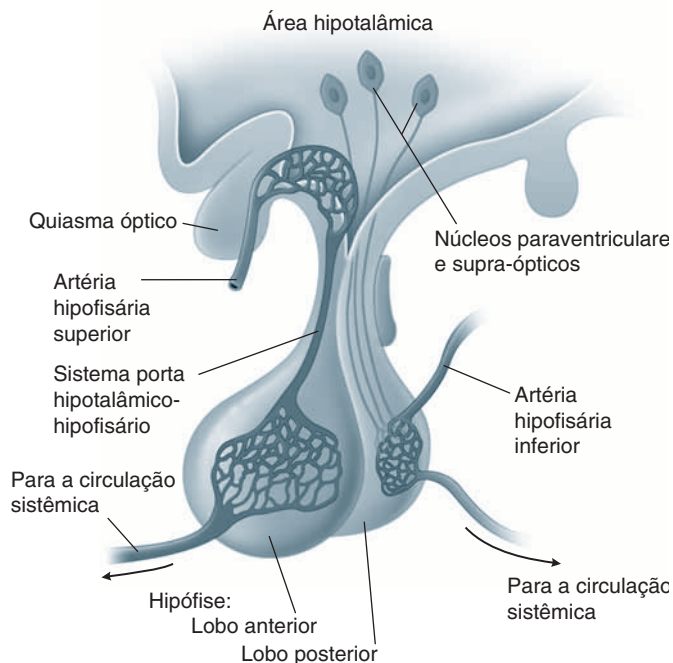



Fig. 25.1 O sistema porta hipotalâmico-hipofisário. Os neurônios no hipotálamo liberam fatores reguladores que são transportados pelo sistema porta hipotalâmico-hipofisário até a adeno-hipófise, onde controlam a liberação dos hormônios adeno-hipofisários. Os hormônios da neuro-hipófise são sintetizados nos corpos celulares dos neurônios supra-ópticos e paraventriculares do hipotálamo; a seguir, são transportados via axonal até as terminações na neuro-hipófise. Esses hormônios são armazenados na neuro-hipófise, a partir da qual são liberados na circulação sistêmica. Observe os suprimentos vasculares separados dos lobos anterior e posterior da hipófise.

a neuro-hipófise pode ser considerada como uma extensão do hipotálamo. À semelhança da adeno-hipófise, as células endoteliais que circundam a neuro-hipófise são fenestradas, o que facilita a liberação de hormônios na circulação sistêmica.

A adeno-hipófise é constituída por uma coleção heterogênea de numerosos tipos celulares, tendo, cada um, a capacidade de responder a estímulos específicos, com conseqüente liberação de hormônios específicos na circulação sistêmica. Existem diversos fatores hipotalâmicos de liberação ou de inibição, e cada um deles altera o padrão de secreção hormonal de um ou mais tipos celulares da adeno-hipófise (Quadro 25.1). Os fatores de liberação também modificam outros processos celulares da adeno-hipófise, incluindo a síntese de hormônios e o crescimento das células hipofisárias. É interessante assinalar que *a relação entre os fatores de liberação hipotalâmicos e os hormônios da hipófise nem sempre é de 1:1, e tampouco a interação é sempre estimuladora*. Por exemplo, a somatostatina inibe primariamente a liberação de hormônio do crescimento (GH), mas também pode inibir a liberação do hormônio tireoestimulante (TSH) e da prolactina. Por outro lado, o hormônio de liberação da tireotropina (TRH) estimula primariamente a liberação de TSH, mas também pode induzir a liberação de prolactina. As atividades superpostas de alguns fatores de liberação e fatores de inibição da liberação, juntamente com as ações antagonistas de alguns fatores hipotalâmicos de estimulação e de inibição, proporcionam um mecanismo para a regulação precisa das vias secretoras.

Com a exceção da dopamina, todos os fatores de liberação hipotalâmicos conhecidos consistem em peptídios. Os

QUADRO 25.1 Tipos de Células da Adeno-Hipófise, Fatores de Controle Hipotalâmicos e Alvos Hormonais

TIPO DE CÉLULAS DA ADENO-HIPÓFISE	FATORES HIPOTALÂMICOS ESTIMULADORES	FATORES HIPOTALÂMICOS INIBITÓRIOS	HORMÔNIOS HIPOFISÁRIOS LIBERADOS	PRINCIPAL ÓRGÃO-ALVO	HORMÔNIOS DAS GLÂNDULAS-ALVO
Somatótrofo	GHRH, Grelina	Somatostatina	GH	Fígado	Fatores de crescimento semelhantes à insulina
Lactótrofo	TRH	Dopamina, Somatostatina	Prolactina	Glândula mamária	Nenhum
Gonadótrofo	GnRH	Nenhum conhecido	LH e FSH	Gônadas	Estrogênio, progesterona e testosterona
Tireótrofo	TRH	Somatostatina	TSH	Glândula tireóide	Tiroxina e triiodotironina
Corticótrofo	CRH	Nenhum conhecido	ACTH	Córtex da supra-renal	Cortisol, androgênios supra-renais

Cada tipo celular da adeno-hipófise responde a múltiplos fatores hipotalâmicos de estimulação e de inibição. A integração desses sinais determina a extensão relativa da liberação de hormônio pela adeno-hipófise. Cada hormônio tem um ou mais órgãos-alvo específicos que, por sua vez, são estimulados a liberar seus próprios hormônios. Esses hormônios-alvo produzem inibição por retroalimentação no hipotálamo e na adeno-hipófise.

hormônios da adeno-hipófise são proteínas e glicoproteínas. Os hormônios da adeno-hipófise são divididos em três grupos. Os hormônios somatotróficos, que consistem no GH e na **prolactina**, possuem 191 e 198 aminoácidos de comprimento, respectivamente, e ocorrem como proteínas monoméricas. Os hormônios glicoprotéicos, que consistem no **hormônio luteinizante** (LH), no **hormônio folículo-estimulante** (FSH) e no **hormônio tireoestimulante** (TSH), são proteínas heterodiméricas, com carboidratos fixados a certos resíduos. A **adrenocorticotropina** (ACTH) pertence a uma classe distinta, visto que é processada por proteólise a partir de uma proteína precursora maior. É importante ressaltar que os peptídios e as proteínas intactos não são absorvidos através da luz intestinal; são digeridos por proteases locais, liberando seus aminoácidos constituintes. Por esse motivo, a administração terapêutica de um hormônio peptídico ou antagonista hormonal, como no caso de GR, deve ser feita por uma via não-oral ou por um análogo não-peptídico do hormônio natural, disponível por via oral.

A resposta da adeno-hipófise a um fator hipotalâmico é sinalizada através da ligação do fator hipotalâmico a receptores específicos acoplados à proteína G, que estão localizados na membrana plasmática do tipo celular apropriado da adeno-hipófise. Esses receptores alteram, em sua maioria, os níveis intracelulares de cAMP ou IP_3 e de cálcio (ver Cap. 1). Os detalhes moleculares da sinalização dos receptores fornecem uma base para compreender a ação dos fatores hipotalâmicos. Por exemplo, a ligação do **hormônio de liberação do hormônio do crescimento** (GHRH) a receptores existentes nas células somatotróficas aumenta os níveis intracelulares de cAMP e de Ca^{2+}, enquanto a somatostatina diminui os níveis intracelulares de cAMP e de Ca^{2+} nos somatótrofos. Isso fornece uma explicação bioquímica para as atividades opostas do GHRH e da somatostatina sobre a liberação de hormônio do crescimento pelos somatótrofos.

O momento e o padrão de liberação dos fatores hipotalâmicos representam importantes determinantes da resposta das células da adeno-hipófise. *Os fatores de liberação hipotalâmicos são secretados, em sua maioria, de uma maneira cíclica ou pulsátil, em lugar de contínua*. Por exemplo, o hipotálamo libera pulsos de hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH) com uma periodicidade de algumas horas. A freqüência e a magnitude da liberação do GnRH determinam a extensão da liberação hipofisária de gonadotropinas, bem como a relação entre secreção de LH e de FSH. É interessante assinalar que a administração contínua de GnRH suprime a atividade dos gonadótrofos hipofisários, em vez de estimulá-la. Esses diferentes efeitos farmacológicos do GnRH — dependendo da freqüência e do padrão de administração — possuem importantes conseqüências clínicas, conforme discutido adiante. Embora não sejam estudados com tantos detalhes, acredita-se também que os outros fatores de liberação hipotalâmicos sejam, em sua maioria, liberados de modo pulsátil.

INIBIÇÃO POR RETROALIMENTAÇÃO

A inibição pelo produto final controla rigorosamente a liberação de hormônios do hipotálamo e da hipófise. Para cada sistema hipotalâmico-hipofisário–órgão-alvo, pode-se construir um quadro integrado de como cada conjunto de hormônios afeta o sistema. Cada uma dessas vias, incluindo um ou mais fatores hipotalâmicos, seu tipo de célula-alvo da hipófise e a glândula ou glândulas-alvo finais, é designada como **eixo endócrino**. O termo "*eixo*" é utilizado para referir-se a um dos múltiplos sistemas homeostáticos controlados pelo hipotálamo e pela hipófise. Um modelo simplificado consiste em cinco eixos endócrinos, com um único tipo de célula adeno-hipofisária no centro de cada eixo (Quadro 25.1).

Cada eixo regula um importante aspecto da homeostasia endócrina e, portanto, está sujeito a uma estreita regulação. Em geral, a inibição por retroalimentação é discutida em termos de alças, visto que a conexão reguladora entre determinado hormônio e seu alvo cria uma "alça", que altera a extensão subseqüente da liberação hormonal. Dependendo do hormônio e do órgão-alvo, essas alças são comumente denominadas *alças longas*, *alças curtas* e *alças ultracurtas* (Fig. 25.2). A terminologia não é precisa, indicando, de modo figurativo, a distância relativa que um hormônio deve percorrer para alcançar o órgão a ser regulado. A alça longa envolve uma regulação por retroalimentação de um hormônio sistêmico sobre o hipotálamo ou a hipófise. A alça curta consiste em um hormônio hipofisário que atua sobre o hipotálamo para alterar a liberação de fatores hipotalâmicos. A retroalimentação com alça ultracurta envolve hormônios hipotalâmicos ou hipofisários que regulam diretamente as células que secretam o hormônio; por conseguinte, a

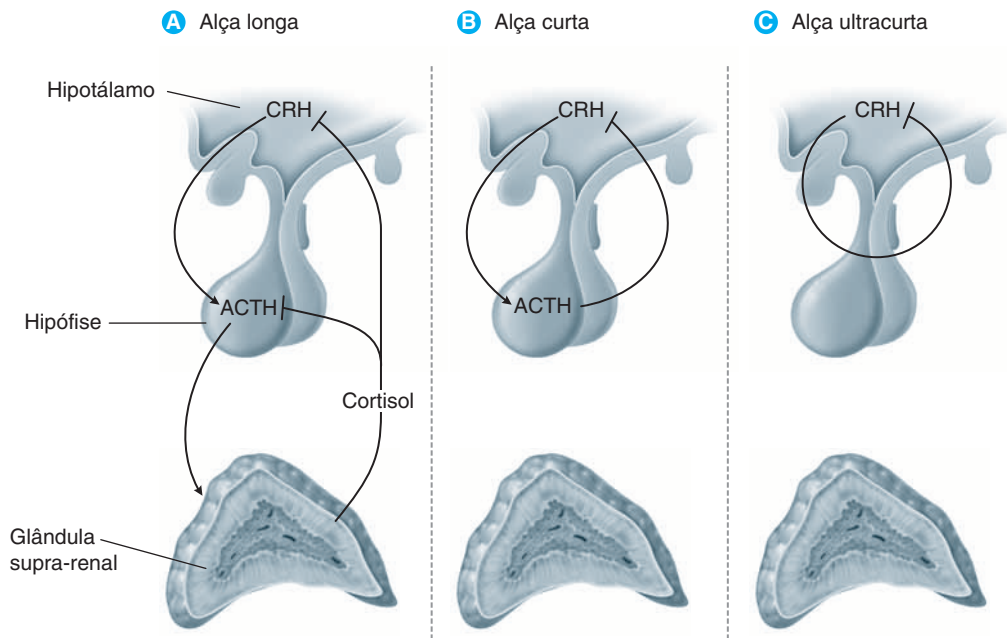



Fig. 25.2 Retroalimentação hipotalâmica-hipofisária–órgão-alvo. Existem três mecanismos gerais de regulação por retroalimentação nos eixos hipotalâmico-hipofisário–órgão–alvo, designados como retroalimentação de *alça longa*, *alça curta* e *alça ultracurta.* Nesta figura, o eixo hipotalâmico-hipofisário–supra-renal é utilizado para ilustrar esses conceitos. **A.** Na retroalimentação de alça longa, o órgão-alvo produz um hormônio, como o cortisol, que, além de suas ações fisiológicas sobre os tecidos-alvo, inibe a liberação de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela adeno-hipófise e a liberação hipotalâmica do hormônio de liberação da corticotropina (CRH). **B.** Na retroalimentação de alça curta, um hormônio produzido pela adeno-hipófise, como o ACTH, inibe a liberação hipotalâmica de seu próprio hormônio de liberação, o CRH. **C.** Na retroalimentação de alça ultracurta, o hormônio produzido pelo hipotálamo exerce uma auto-regulação negativa; por exemplo, o CRH inibe a liberação adicional de CRH.

retroalimentação ultracurta é sinônimo de sinalização autócrina ou parácrina.

Assim como as alças reguladoras baseiam-se na relação de um hormônio com seu órgão-alvo, muitas doenças endócrinas são descritas com base na etiologia da doença no nível do hipotálamo, da hipófise ou do órgão-alvo. *A doença é descrita como* primária, secundária *ou* terciária, *dependendo de a anormalidade subjacente estar no órgão-alvo, na hipófise ou no hipotálamo, respectivamente*. Por conseguinte, um distúrbio endócrino primário é causado por uma patologia no órgão-alvo, enquanto um distúrbio secundário reflete uma doença da hipófise, e um distúrbio endócrino terciário resulta de patologia do hipotálamo. O fato de a causa da doença subjacente ser primária, secundária ou terciária pode ter importantes conseqüências para o diagnóstico e o tratamento da doença, conforme discutido adiante.

FISIOLOGIA, FISIOPATOLOGIA E FARMACOLOGIA DE CADA EIXO INDIVIDUALMENTE

ADENO-HIPÓFISE

Eixo Hipotalâmico-Hipofisário–Hormônio do Crescimento

O eixo hipotalâmico-hipofisário–hormônio do crescimento regula diversos processos gerais que promovem o crescimento. O hormônio do crescimento é inicialmente expresso em altas concentrações durante a puberdade; nessa ocasião, a secreção de hormônio do crescimento é pulsátil, e os maiores pulsos são habitualmente observados à noite, durante o sono. Os efeitos anabólicos do hormônio do crescimento são mediados, em sua maioria, por fatores de crescimento semelhantes à insulina, especialmente o **fator de crescimento semelhante à insulina 1** (IGF-1), um hormônio liberado pelos hepatócitos em resposta à estimulação pelo hormônio do crescimento.

A secreção de hormônio do crescimento é intensificada pelo GHRH e inibida pela somatostatina. Um segundo peptídio endógeno de liberação do hormônio do crescimento, a **grelina**, promove a secreção de hormônio do crescimento pelos somatótrofos, estimulando o receptor secretagogo do hormônio do crescimento (receptor GH-S), um receptor que é distinto do receptor de GHRH. A grelina e o GHRH atuam de modo sinérgico sobre a liberação do hormônio do crescimento. A grelina é secretada, em sua maior parte, por células do fundo gástrico durante o jejum, e evidências crescentes sugerem que a grelina pode constituir um regulador-chave do equilíbrio energético. Na atualidade, compostos miméticos não-peptídicos da grelina, ativos por via oral, estão em fase de investigação clínica como secretagogos do hormônio do crescimento, e antagonistas também estão sendo estudados para o controle do apetite.

Fisiopatologia e Farmacologia da Deficiência de Hormônio do Crescimento

A incapacidade de secretar hormônio do crescimento ou de aumentar a secreção de IGF-1 durante a puberdade resulta em retardo do crescimento (Fig. 25.3). A deficiência de hormônio do crescimento resulta mais comumente da liberação hipotalâmica deficiente de GHRH (doença terciária) ou de insuficiência hipofisária (doença secundária). Entretanto, é importante ressaltar que a ausência de secreção de IGF-1 em resposta ao hormônio do crescimento (nanismo de Laron) é etiologia da baixa estatura que não responde ao tratamento

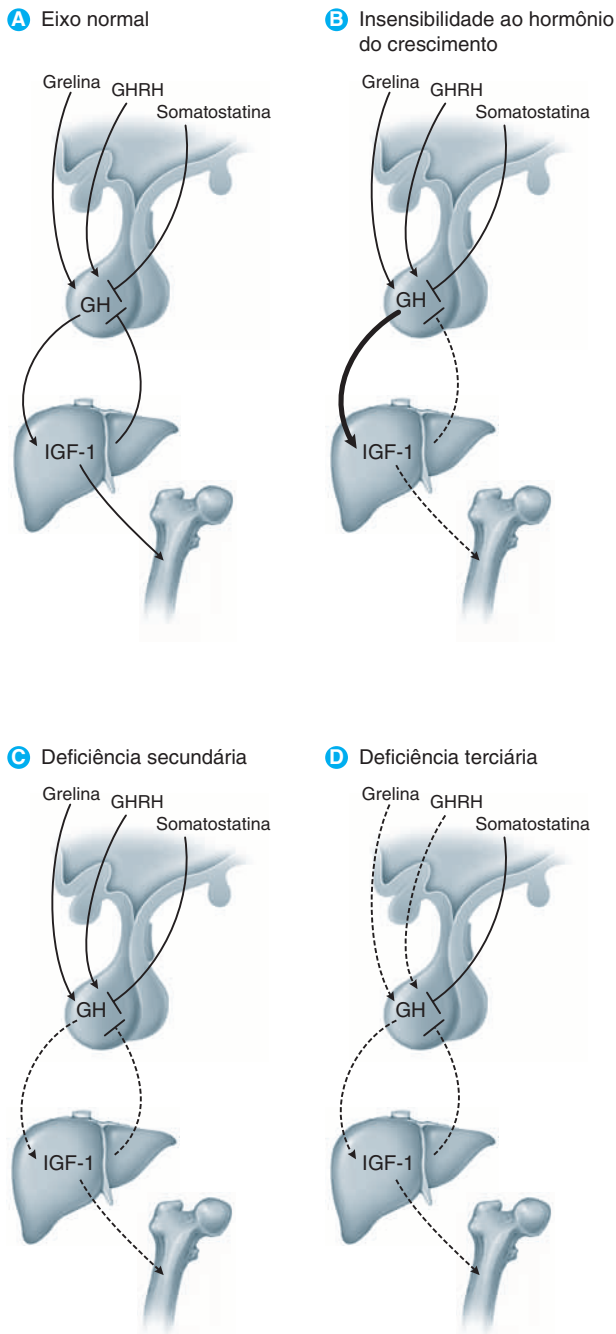



Fig. 25.3 Eixo hipotalâmico-hipofisário–hormônio do crescimento na saúde e na doença. A. No eixo hipotalâmico-hipofisário–hormônio do crescimento normal, a secreção hipotalâmica de hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH) ou grelina estimula a liberação de hormônio do crescimento (GH), enquanto a somatostatina a inibe. A seguir, o hormônio do crescimento secretado estimula o fígado a sintetizar e a secretar o fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-1), que promove o crescimento ósseo. O IGF-1 também inibe a liberação de GH da adeno-hipófise. **B.** Na insensibilidade ao hormônio do crescimento, a adeno-hipófise secreta hormônio do crescimento, porém o fígado não responde à estimulação pelo hormônio do crescimento. Em conseqüência, não ocorre secreção de IGF-1 (indicado por *linhas tracejadas*). A diminuição da inibição da liberação de GH por retroalimentação resulta em níveis plasmáticos mais elevados de GH (*linha espessa*). **C.** Na deficiência secundária, do crescimento. Como os níveis de GH estão baixos, o fígado não é estimulado a produzir IGF-1. **D.** Na deficiência terciária, o hipotálamo não secreta GHRH (*linha tracejada*); o papel da grelina nessa afecção não é conhecido. A ausência de GHRH resulta na ausência de estimulação da secreção de GH pela adeno-hipófise e, portanto, em diminuição da produção de IGF-1.

com hormônio do crescimento. A **sermorrelina** (GHRH sintético) pode ser administrada por via parenteral para determinar a etiologia da doença. Se um paciente apresenta uma liberação deficiente de GHRH pelo hipotálamo, porém somatótrofos da adeno-hipófise normalmente funcionantes, a administração de GHRH exógeno resulta em liberação aumentada de GH.

Os casos de retardo do crescimento dependente de hormônio do crescimento são tratados, em sua maioria, através de reposição com **hormônio do crescimento humano recombinante**, designado pelo nome genérico de **somatropina**. Um congênere da somatropina, denominado **somatrem**, é quimicamente idêntico, à exceção de uma metionina N-terminal adicional. Os esquemas típicos de doses envolvem uma injeção subcutânea ou intramuscular, três vezes por semana. Para superar essa inconveniência, foram desenvolvidos métodos de liberação alternativos para o hormônio do crescimento, incluindo uma injeção de depósito de hormônio do crescimento de liberação lenta, que só exige uma injeção uma vez por mês. Entretanto, no momento atual, essa formulação não está sendo produzida comercialmente, visto que provoca reações locais no local de injeção. Os peptidomiméticos do hormônio do crescimento, que são biodisponíveis por via oral, constituem uma área ativa de pesquisa.

O IGF-1 recombinante, conhecido pelo nome genérico de **mecasermina**, constitui um tratamento efetivo para pacientes com insensibilidade ao hormônio do crescimento (o denominado nanismo de Laron). A mecasermina também foi aprovada para uso em pacientes com deficiência de hormônio do crescimento e anticorpos dirigidos contra o hormônio do crescimento. A administração de mecasermina está associada a hipoglicemia e a hipertensão intracraniana rara.

Fisiopatologia e Farmacologia do Excesso de Hormônio do Crescimento

Em geral, o excesso de hormônio do crescimento resulta de adenoma somatotrófico. Essa entidade apresenta duas formas diferentes de apresentação da doença, dependendo da ocorrência do excesso de hormônio do crescimento antes ou depois do fechamento das epífises dos ossos. Ocorre gigantismo quando o hormônio do crescimento é secretado em níveis anormalmente altos antes do fechamento das epífises, visto que o aumento dos níveis de IGF-1 promove um crescimento longitudinal excessivo dos ossos. Após o fechamento das epífises, os níveis anormalmente altos de hormônio do crescimento provocam **acromegalia**, conforme ilustrado no caso descrito na introdução deste capítulo. A acromegalia ocorre em conseqüência do fato de que o IGF-1, embora não possa mais estimular o crescimento dos ossos longos, ainda tem a capacidade de promover o crescimento dos órgãos profundos e do tecido cartilaginoso. As manifestações típicas consistem nos sintomas inespecíficos que GR apresentou, como aumento da espessura das mãos, aumento no número dos calçados e fadiga. Outros achados freqüentes incluem estruturas faciais grandes, macroglossia e hepatomegalia.

O tratamento padrão para o adenoma de somatótrofos consiste na remoção cirúrgica transesfenoidal do tumor. Conforme observado no caso de GR, o tratamento cirúrgico tem sucesso variável, e, com freqüência, é necessária uma terapia clínica adjuvante. As opções clínicas incluem análogos

da somatostatina, agonistas da dopamina e antagonistas dos receptores de GH.

A somatostatina inibe fisiologicamente a secreção de hormônio do crescimento, razão pela qual constitui um tratamento lógico para os adenomas de somatótrofos. Entretanto, a somatostatina em si é raramente utilizada em clínica, visto que possui uma meia-vida de apenas alguns minutos. A **octreotida** é um análogo peptídico sintético da somatostatina de ação longa, que demonstrou diminuir o crescimento de adenomas hipofisários em pacientes acromegálicos. Na Europa, dispõe-se de um análogo sintético semelhante da somatostatina, a **lanreotida**. Como a somatostatina e seus análogos afetam numerosos processos secretores, a octreotida pode ser utilizada para diversas indicações, incluindo tratamento de varizes esofágicas e certos tumores secretores de hormônios. O mecanismo pelo qual a octreotida melhora as varizes esofágicas não é conhecido, porém acredita-se que envolva uma vasoconstrição seletiva dos esfíncteres arteriolares na circulação esplâncnica. A administração sistêmica de octreotida pode resultar em efeitos adversos, incluindo náusea e diminuição da motilidade gastrintestinal. Uma fórmula de liberação prolongada da octreotida, como aquela utilizada no caso descrito na introdução, permite o uso de doses menos freqüentes, porém não parece alterar o perfil de efeitos adversos.

Apesar de a dopamina estimular a liberação de GH em condições fisiológicas, os pacientes com acromegalia apresentam uma diminuição paradoxal da secreção do hormônio de crescimento em resposta à dopamina. Com base nessa observação, os análogos da dopamina, a **bromocriptina** e a **cabergolina**, são algumas vezes utilizados como agentes adjuvantes no tratamento da acromegalia. Esses agentes são discutidos adiante, na seção sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário–prolactina.

O **pegvisomanto** é um análogo do GH que foi modificado para ligar-se ao receptor de GH transmembrana sem ativar a sinalização intracelular subseqüente; por conseguinte, trata-se de um antagonista competitivo da atividade do GH. O pegvisomanto também contém múltiplos resíduos de polietilenoglicol (PEG); essa modificação química prolonga a sua meia-vida e, por conseguinte, permite a sua administração uma vez ao dia. Nos estudos clínicos conduzidos, o pegvisomanto diminuiu significativamente os níveis séricos de IGF-1. Os níveis de GH aumentam uma a duas vezes durante o tratamento com pegvisomanto, devido à inibição diminuída da secreção de GH mediada pelo IGF. Em uma pequena porcentagem de pacientes, o adenoma hipofisário subjacente pode aumentar de tamanho durante a terapia com pegvisomanto, exigindo uma monitorização anual por IRM. As provas de função hepática também devem ser efetuadas periodicamente, visto que alguns pacientes podem apresentar elevações nos níveis séricos de aminotransferase. Na atualidade, estão sendo pesquisadas aplicações mais disseminadas do pegvisomanto, incluindo o seu possível uso na prevenção das complicações tardias do diabetes melito, algumas das quais podem ser mediadas pelo GH.

Eixo Hipotalâmico-Hipofisário–Prolactina

Os lactótrofos da adeno-hipófise produzem e secretam prolactina. Sua atividade diminui em resposta à secreção hipotalâmica de **dopamina**. O TRH pode aumentar a liberação de prolactina. Ao contrário de outras células da adeno-hipófise, os lactótrofos sofrem inibição tônica pelo hipotálamo, que é presumivelmente mediada pela liberação hipotalâmica de dopamina. *Por conseguinte, uma doença capaz de interromper o sistema porta hipotalâmico-hipofisário resulta em diminuição da secreção da maioria dos hormônios da adeno-hipófise, porém causa aumento da liberação de prolactina*. Nos pacientes em uso de antipsicóticos fenotiazínicos (ver Cap. 12), são freqüentemente observadas elevações da prolactina, visto que esses agentes atuam como antagonistas dos receptores de dopamina. Como a prolactina não estimula a secreção de hormônios no seu alvo, a glândula mamária, a secreção de prolactina não é regulada por um sistema de retroalimentação negativa.

As ações fisiológicas da prolactina envolvem a regulação do desenvolvimento da glândula mamária e a biossíntese e secreção das proteínas do leite. Os níveis de prolactina estão normalmente baixos nos homens e nas mulheres não-grávidas. O aumento dos níveis de estrogênio durante a gravidez estimula os lactótrofos da adeno-hipófise a secretar quantidades crescentes de prolactina. Todavia, durante a gravidez, o estrogênio antagoniza a ação da prolactina na mama, impedindo a lactação até depois do parto. A sucção proporciona um poderoso estímulo neural para a liberação de prolactina, e os níveis de prolactina aumentam até 100 vezes dentro de 30 minutos após o início da amamentação. Se uma mãe não amamentar, os níveis de prolactina irão diminuir no decorrer de várias semanas.

É interessante assinalar que os níveis aumentados de prolactina suprimem a síntese de estrogênio, visto que antagonizam a liberação hipotalâmica de GnRH e também diminuem a sensibilidade dos gonadótrofos ao GnRH. Isso resulta em liberação diminuída de LH e de FSH e, portanto, em diminuição da estimulação do órgão-alvo do eixo hipotalâmico-hipofisário–sistema reprodutor. Isso parece constituir um mecanismo fisiológico para suprimir a ovulação enquanto uma mulher estiver amamentando. *A secreção cronicamente elevada de prolactina por um prolactinoma também suprime o eixo hipotalâmico-hipofisário–sistema reprodutor.* Por esse motivo, os prolactinomas constituem uma causa comum de infertilidade, particularmente em mulheres.

A **bromocriptina** é um agonista sintético dos receptores de dopamina que inibe o crescimento das células lactotróficas, constituindo uma terapia clínica estabelecida para pequenos prolactinomas (microadenomas). A bromocriptina é biodisponível por via oral. A exemplo da octreotida, muitos dos efeitos adversos da terapia com bromocriptina resultam de ações sistêmicas do fármaco. Os efeitos adversos consistem em náusea e vômitos, presumivelmente pelo fato de que a área postrema na medula, que estimula a náusea, possui receptores de dopamina. Outros membros da classe dos agonistas dos receptores de dopamina incluem a **pergolida** e a **cabergolina**. A **quinoglida** é um agente estruturalmente semelhante, disponível na Europa. A cabergolina, pelo fato de diferir estruturalmente dos outros agonistas dos receptores de dopamina, pode causar menos náusea e vômitos do que os outros agentes. Os estudos clínicos iniciais também sugerem que a cabergolina pode ser mais efetiva do que a bromocriptina na redução dos níveis de prolactina, podendo induzir também uma remissão a longo prazo dos adenomas de lactótrofos.

Eixo Hipotalâmico-Hipofisário–Tireóide

O hipotálamo secreta TRH, que estimula a produção e a secreção de TSH pelos tireótrofos. Por sua vez, o TSH promove a biossíntese e a secreção de hormônio tireoidiano pela glândula tireóide. O hormônio tireoidiano regula a homeostasia global da energia corporal. O hormônio tireoidiano controla negativamente a liberação hipotalâmica e hipofisária de TRH e de TSH, respectivamente.

Como a reposição de hormônio tireoidiano constitui uma terapia efetiva para o hipotireoidismo, tanto o TRH quanto o

TSH são utilizados principalmente para o diagnóstico da etiologia da doença. Se o hipotireoidismo for causado por uma ausência de resposta da glândula tireóide, os níveis de TSH estarão elevados, devido à diminuição da retroalimentação negativa do hormônio tireoidiano. Se a adeno-hipófise for incapaz de produzir TSH em resposta ao TRH, a administração farmacológica de TSH deve resultar na produção e liberação de hormônio tireoidiano. Por fim, se o distúrbio for de origem hipotalâmica (distúrbio endócrino terciário), a adição de TRH exógeno ou de TSH exógeno irá estimular o aumento dos níveis plasmáticos de hormônio tireoidiano. Outros aspectos da farmacologia da glândula tireóide são discutidos no Cap. 26.

Eixo Hipotalâmico-Hipofisário–Supra-Renal

Os neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo sintetizam e secretam o **hormônio de liberação da corticotropina** (CRH). Após ser transportado pelo sistema porta hipotalâmico-hipofisário, o CRH liga-se a receptores de superfície celular localizados nos corticótrofos da adeno-hipófise. A ligação do CRH estimula a síntese e a liberação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pelos corticótrofos. O ACTH é sintetizado como parte da proopiomelanocortina (POMC), um polipeptídio precursor que é clivado em múltiplas moléculas efetoras. Além do ACTH, a clivagem da POMC produz o **hormônio melanócito-estimulante** (MSH), a **lipotropina** e a **β-endorfina**. O MSH possui efeitos sobre a pigmentação da pele, o comportamento alimentar e o peso corporal. Devido a semelhanças estruturais entre o ACTH e o MSH, o ACTH em altas concentrações pode ligar-se aos receptores de MSH e ativá-los. Essa ação torna-se importante no hipoadrenalismo primário, em que a presença de níveis aumentados de ACTH resulta em aumento da pigmentação da pele. Uma vez secretado, o ACTH liga-se a receptores de ACTH localizados sobre células do córtex da supra-renal, particularmente na zona fasciculada e zona reticular do córtex. O ACTH estimula a síntese e a secreção de hormônios esteróides adrenocorticais, incluindo glicocorticóides, androgênios e mineralocorticóides. O efeito do ACTH sobre a secreção de mineralocorticóides é transitório (algumas vezes denominado fenômeno de "escape do ACTH"), porém o ACTH é necessário para a secreção de glicocorticóides e de androgênios supra-renais. O ACTH também possui um efeito trófico sobre a zona fasciculada e a zona reticular; a secreção excessiva de ACTH provoca hiperplasia supra-renal. O cortisol, o glicocorticóide supra-renal, constitui o principal inibidor de retroalimentação da liberação hipofisária de ACTH.

O CRH é utilizado clinicamente para estabelecer se a secreção excessiva de cortisol resulta de adenoma hipofisário ou de tumor supra-renal (ectópico ou primário) (Fig. 25.4). Quando o hipercortisolismo deriva de um adenoma hipofisário, a administração de CRH aumenta habitualmente os níveis sangüíneos de ACTH e de cortisol. Essa resposta não é observada no caso de um tumor ectópico, que secreta ACTH de modo autônomo e numa taxa constante. De forma semelhante, os níveis de ACTH não aumentam após a administração de CRH quando o paciente apresenta um tumor supra-renal primário, visto que a secreção excessiva de cortisol suprime a resposta hipofisária do ACTH ao CRH.

Pode-se utilizar uma forma sintética do ACTH, denominada **cosintropina**, para estabelecer o diagnóstico de casos suspeitos de insuficiência supra-renal. A administração de cosintropina a um paciente com insuficiência supra-renal não consegue aumentar a concentração plasmática de cortisol. As afecções que necessitam de reposição fisiológica de glicocorticóides são habitualmente tratadas com análogos sintéticos do cortisol, mais do que com ACTH, visto que o uso do hormônio-alvo geralmente permite um controle fisiológico mais preciso. A fisiologia e a farmacologia do cortisol são discutidas no Cap. 27.

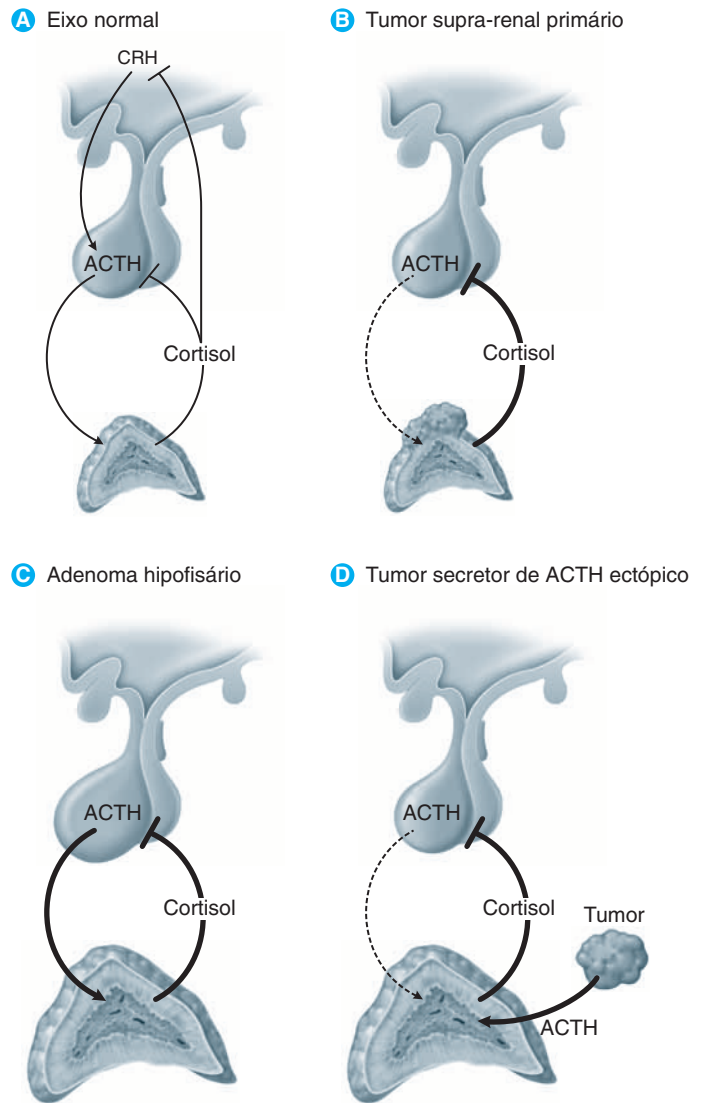



Fig. 25.4 Uso do CRH para estabelecer a causa da secreção excessiva de cortisol. A. No eixo hipotalâmico-hipofisário–supra-renal normal, a secreção hipotalâmica do hormônio de liberação da corticotropina (CRH) estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH). Por sua vez, o ACTH estimula a síntese e a secreção de cortisol pelo córtex da supra-renal. A seguir, o cortisol inibe a liberação adicional de CRH e de ACTH. **B.** Um tumor supra-renal primário produz cortisol de modo autônomo (*linha espessa*), independentemente da regulação pelo ACTH. A administração de CRH não irá aumentar os níveis de ACTH e de cortisol, visto que a produção excessiva de cortisol pelo tumor suprime a responsividade da adeno-hipófise ao CRH (*linha tracejada*). **C.** Um adenoma (tumor) na adeno-hipófise secreta de modo autônomo níveis excessivos de ACTH (*linha espessa*), que estimulam a glândula supra-renal a produzir níveis aumentados de cortisol (*linha espessa*). Embora a secreção de ACTH pelo tumor possa não ser sensível à inibição do cortisol por retroalimentação, o adenoma hipofisário pode ser sensível à administração de CRH. Neste caso, a administração de CRH irá estimular uma elevação aguda nos níveis de ACTH e de cortisol. **D.** Um tumor secretor de ACTH ectópico (como carcinoma de células pequenas do pulmão) também estimula a glândula supra-renal a produzir níveis aumentados de cortisol. Todavia, neste caso, a produção de ACTH pela hipófise é suprimida pelos níveis elevados de cortisol, e a administração de CRH não irá aumentar os níveis de ACTH e de cortisol.

Eixo Hipotalâmico-Hipofisário–Sistema Reprodutor

Entre as células da adeno-hipófise, os gonadótrofos são singulares, uma vez que secretam dois hormônios glicoprotéicos: o LH e o FSH. Esses hormônios, em seu conjunto, são designados como *gonadotropinas*. Tanto o LH quanto o FSH são heterodímeros compostos de subunidades α e β. O LH e o FSH compartilham a mesma subunidade α, porém possuem diferentes subunidades β. Os gonadótrofos regulam independentemente a secreção de FSH e de LH. Esse eixo está ilustrado na forma de diagrama na Fig. 25.5.

Uma vez secretadas, as gonadotropinas controlam a produção de hormônios pelas gônadas, promovendo a síntese de androgênios e de estrogênios. A seguir, os gonadótrofos são inibidos através de retroalimentação pela testosterona e pelo estrogênio. Os efeitos dos estrogênios sobre a adeno-hipófise são complexos. Dependendo da taxa de alteração e da concentração absoluta de estrogênio, bem como a fase do ciclo menstrual, podem ser produzidos efeitos tanto inibitórios quanto excitatórios. A **inibina** e a **activina** são dois hormônios secretados pelo ovário que parecem ter efeitos de inibição e liberação, respectivamente, sobre a secreção de FSH, mas não de LH. O controle endócrino do processo reprodutivo é discutido de modo mais pormenorizado no Cap. 28.

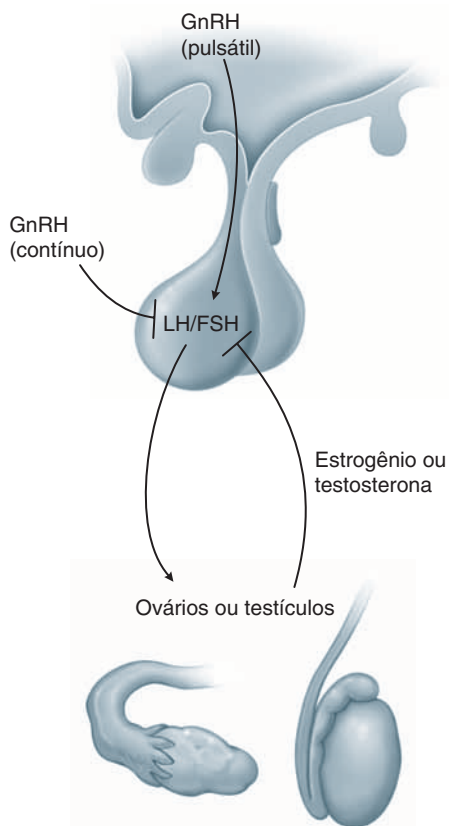



Fig. 25.5 Efeitos do GnRH sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário–sistema reprodutor. O hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH) é secretado de modo pulsátil pelo hipotálamo, estimulando a secreção do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo-estimulante (FSH) pelas células gonadotrópicas da adeno-hipófise. O LH e o FSH estimulam os ovários ou os testículos a produzir os hormônios sexuais estrogênio ou testosterona, respectivamente, que inibem a liberação adicional de LH e de FSH. O GnRH pulsátil exógeno é utilizado para induzir a ovulação em mulheres com infertilidade de origem hipotalâmica. Por outro lado, a administração contínua de GnRH suprime a resposta dos gonadótrofos ao GnRH endógeno e, portanto, provoca uma diminuição na produção de hormônios sexuais. Os análogos do GnRH com estabilidade metabólica aumentada e meias-vidas prolongadas tiram proveito desse efeito e são utilizados para suprimir a produção de hormônios sexuais em condições clínicas como a puberdade precoce e o câncer de próstata.

Os análogos peptídicos do GnRH com meias-vidas curtas podem ser administrados de modo pulsátil para estimular a liberação padronizada de gonadotropinas, enquanto os análogos com meias-vidas mais longas são utilizados para suprimir a produção de hormônios sexuais através de dessensibilização da hipófise à atividade estimuladora do fator de liberação (Fig. 25.5). A principal diferença farmacológica entre os agonistas atualmente aprovados do GnRH é o método de administração. A **leuprolida** e a **histrelina** são injetadas uma vez ao dia; a **nafarrelina** é administrada na forma de *spray* nasal; e a **goserrelina** é uma injeção de depósito administrado uma vez por mês. Dispõe-se também de implantes de bombas osmóticas (ver Cap. 54) que liberam o acetato de leuprolida numa taxa controlada por um período de até 12 meses. Os agonistas de ação prolongada são utilizados terapeuticamente para o tratamento de diversas condições dependentes de gonadotropinas, incluindo endometriose, fibróides uterinos, puberdade precoce e câncer de próstata dependente de androgênios. A principal desvantagem é que a supressão dos gonadótrofos não ocorre imediatamente; com efeito, verifica-se um aumento ("exacerbação") transitório (de vários dias) nos níveis de hormônios sexuais, seguido de supressão duradoura da síntese e secreção hormonais.

O FSH é utilizado clinicamente para estimular a ovulação para fertilização *in vitro*. Dispõe-se de duas formulações. A **urofolitropina** é o FSH purificado isolado da urina de mulheres pós-menopáusicas, enquanto a **folitropina** é uma forma recombinante de FSH. Ambos os agentes estimulam efetivamente a ovulação, mas podem causar **síndrome de hiperestimulação ovariana**. É interessante mencionar uma forma rara da síndrome de hiperestimulação ovariana que ocorre durante a gravidez (síndrome de hiperestimulação ovariana gestacional familiar), causada por uma mutação hereditária no receptor de FSH. Essa mutação faz com que a gonadotropina coriônica humana (hCG)—um hormônio presente em altas concentrações nos estágios iniciais da gravidez—possa ativar o receptor de FSH. Acredita-se que a conseqüente hiperestimulação do receptor de FSH provoca aumento folicular e outras seqüelas características dessa síndrome. Uma área de pesquisa ativa tem por objetivo estabelecer se a ocorrência de mutações semelhantes no receptor de FSH poderia estar associada a casos de síndrome de hiperestimulação ovariana induzida por fármacos.

Os antagonistas do GnRH, **cetrorrelix** e **ganirrelix**, são algumas vezes utilizados durante a estimulação ovariana controlada. A administração desses agentes na fase inicial ou na metade da fase folicular do ciclo menstrual suprime o surto precoce de LH, resultando em melhor taxa de implantação e gravidez (ver Cap. 28). Um terceiro antagonista do GnRH, o **abarelix**, foi aprovado para paliação do câncer de próstata metastático em pacientes que apresentam metástases extensas ou invasão da medula espinal pelo tumor. Nessa situação, um antagonista direto do GnRH tem a vantagem de evitar o surto inicial da testosterona observado com os agonistas do GnRH. O abarelix tem sido associado a um prolongamento do intervalo QT cardíaco, e deve-se ter cuidado para evitar a sua administração com outros agentes que predispõem ao prolongamento do intervalo QT (ver Cap. 18).

NEURO-HIPÓFISE

Em comparação com os numerosos hormônios da adeno-hipófise, a neuro-hipófise (lobo posterior da hipófise) secreta apenas dois hormônios: o hormônio antidiurético (ADH) e a ocitocina.

O ADH é um importante regulador do volume e da osmolaridade do plasma, enquanto a ocitocina exerce efeitos fisiológicos sobre a contração uterina e a lactação.

Hormônio Antidiurético (ADH)

O ADH é um hormônio peptídico produzido por células magnocelulares do hipotálamo. As células nessa região possuem osmorreceptores que têm a capacidade de perceber mudanças na osmolaridade extracelular. O aumento da osmolaridade estimula a secreção de ADH das terminações nervosas na neuro-hipófise. O ADH liga-se a dois tipos de receptores, V_1 e V_2. Os receptores V_1, que se localizam nas arteríolas sistêmicas, medeiam a vasoconstrição. Essa propriedade deu ao ADH o seu nome alternativo, vasopressina. Os receptores V_2, que se localizam no néfron, estimulam a expressão de canais de água na superfície celular para aumentar a reabsorção de água no ducto coletor, conforme discutido no Cap. 20. Essas duas ações do ADH combinam-se para manter o tônus vascular através de: (1) elevação da pressão arterial; e (2) aumento da reabsorção de água.

A ruptura da homeostasia do ADH resulta em duas situações fisiopatológicas importantes. A secreção excessiva de ADH provoca a **síndrome de secreção inapropriada de ADH** (SIADH). A secreção deficiente de ADH ou a resposta diminuída ao hormônio provoca diabetes insípido. Na SIADH, ocorre secreção de ADH, independentemente do estado do volume plasmático ou da osmolalidade. Uma das causas mais comuns de SIADH consiste na secreção ectópica de ADH por um carcinoma de pulmão de células pequenas. Isso resulta em estimulação persistente dos receptores V_1 e V_2, causando hipertensão e retenção excessiva de líquido. A retenção inapropriada de líquido pode resultar em edema significativo e em baixa concentração extracelular de sódio. Se não for possível remover a fonte do excesso de ADH, a única terapia efetiva para a SIADH consiste em restrição da ingestão de líquidos ou administração de solução salina hipertônica. Na atualidade, não se dispõe de nenhum agente farmacológico para antagonizar especificamente a ação do ADH, e o desenvolvimento de um fármaco desse tipo poderá constituir uma terapia potencialmente valiosa para a SIADH. A **demeclociclina** (um antibiótico da tetraciclina: ver Cap. 32) e o **lítio** (que possivelmente atua sobre a aquaporina 2) são os dois tratamentos farmacológicos atualmente utilizados para tratar a SIADH. Entretanto, seus mecanismos de ação não estão bem elucidados, e o uso desses fármacos é limitado pelas suas ações inespecíficas e pelo seu potencial de efeitos adversos. Por exemplo, o lítio apresenta um índice terapêutico estreito e pode causar lesão renal irreversível (ver Cap. 13).

Tanto o **diabetes insípido** quanto o diabetes melito caracterizam-se por sintomas de sede, polidipsia e poliúria. Entretanto, apesar de suas semelhanças fenotípicas, as etiologias do diabetes melito e do diabetes insípido não estão relacionadas. O diabetes insípido é um distúrbio de secreção de vasopressina ou de resposta à vasopressina, enquanto o diabetes melito é causado pela produção deficiente de insulina ou por uma insensibilidade dos tecidos-alvo à insulina (ver Cap. 29). É preciso distinguir entre dois tipos de diabetes insípido. O **diabetes insípido neurogênico** resulta de uma incapacidade dos neurônios hipotalâmicos de sintetizar ou secretar ADH (Fig. 25.6). O **diabetes insípido nefrogênico** resulta de uma incapacidade das células do ducto coletor renal de responder ao ADH. O diabetes insípido nefrogênico é habitualmente causado por uma mutação no receptor V_2, de modo que o ADH é incapaz de ligar-se ao receptor ou de estimular a sinalização do receptor. O diabetes insípido neurogênico pode ser tratado com **desmopressina**, um análogo do ADH que estimula seletivamente os receptores V_2. Como o fármaco exibe pouca reatividade cruzada com os receptores V_1, ele não aumenta a pressão arterial, como a administração de ADH pode fazê-lo. A dosagem excessiva de desmopressina pode resultar em hiponatremia, que é causada pela reabsorção excessiva de água pelo néfron. Na atualidade, não se dispõe de nenhum tratamento farmacológico específico para o diabetes insípido nefrogênico; tipicamente, os pacientes são tratados através de restrição do aporte de líquidos ou administração de diuréticos para evitar a diluição excessiva da urina. Uma terapia farmacológica hipotética para o diabetes insípido nefrogênico poderia consistir em um composto capaz de estimular diretamente a expressão dos canais de água no ducto coletor renal, transpondo, assim, o receptor V_2 não-funcional.

Como a insuficiência cardíaca está freqüentemente associada a retenção hídrica, o desenvolvimento e o uso de antagonistas da vasopressina como adjuvantes do tratamento com bloqueadores β-adrenérgicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas da aldosterona estão sendo atualmente considerados (ver Cap. 24). Recentemente, o antagonista da vasopressina, a **conivaptana**, foi aprovado para o tratamento da hiponatremia euvolêmica, e esse fármaco também está sendo considerado como tratamento para a hiponatremia associada à insuficiência cardíaca.

Ocitocina

A ocitocina é um hormônio peptídico produzido pelas células paraventriculares do hipotálamo. Muitas das funções fisiológicas conhecidas da ocitocina envolvem a contração muscular; dois desses efeitos consistem na liberação de leite durante a lactação e nas contrações uterinas. Na resposta de ejeção do leite, os estímulos para o hipotálamo provocam a liberação de ocitocina das terminações nervosas para o sangue na neuro-hipófise. A ocitocina provoca contração das células mioepiteliais que circundam os alvéolos da glândula mamária, constituindo uma importante ação fisiológica durante a amamentação. Além disso, sabe-se há muito tempo que a administração de ocitocina causa contração uterina. A liberação de ocitocina provavelmente não é o estímulo fisiológico para o início do trabalho de parto durante a gravidez; entretanto, a ocitocina é utilizada farmacologicamente para indução artificial do parto.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Os hormônios do hipotálamo e da hipófise podem ser utilizados como agentes farmacológicos para modificar os respectivos eixos endócrinos de cada hormônio. Os hormônios hipotalâmicos podem ser utilizados para determinar as causas da patologia endócrina subjacente (CRH, GHRH, TRH) ou para suprimir um eixo (GnRH, somatostatina). Os hormônios da adeno-hipófise podem ser administrados como terapia de reposição nos casos de deficiência (hormônio do crescimento) ou podem ser utilizados para fins diagnósticos (ACTH, TSH). A neuro-hipófise produz dois hormônios, o ADH e a ocitocina, que podem ser utilizados no tratamento do diabetes insípido neurogênico e na indução do trabalho de parto, respectivamente. As perspectivas futuras para a farmacologia do hipotálamo e da hipófise deverão incluir: o planejamento de novos sistemas de liberação de fármacos, como *sprays* nasais do secretagogo do hormônio do crescimento; síntese de análogos não-peptídicos dos hormônios hipotalâmicos ativos por via oral; o desenvolvimento de antagonistas da grelina; e novas intervenções farmacológicas

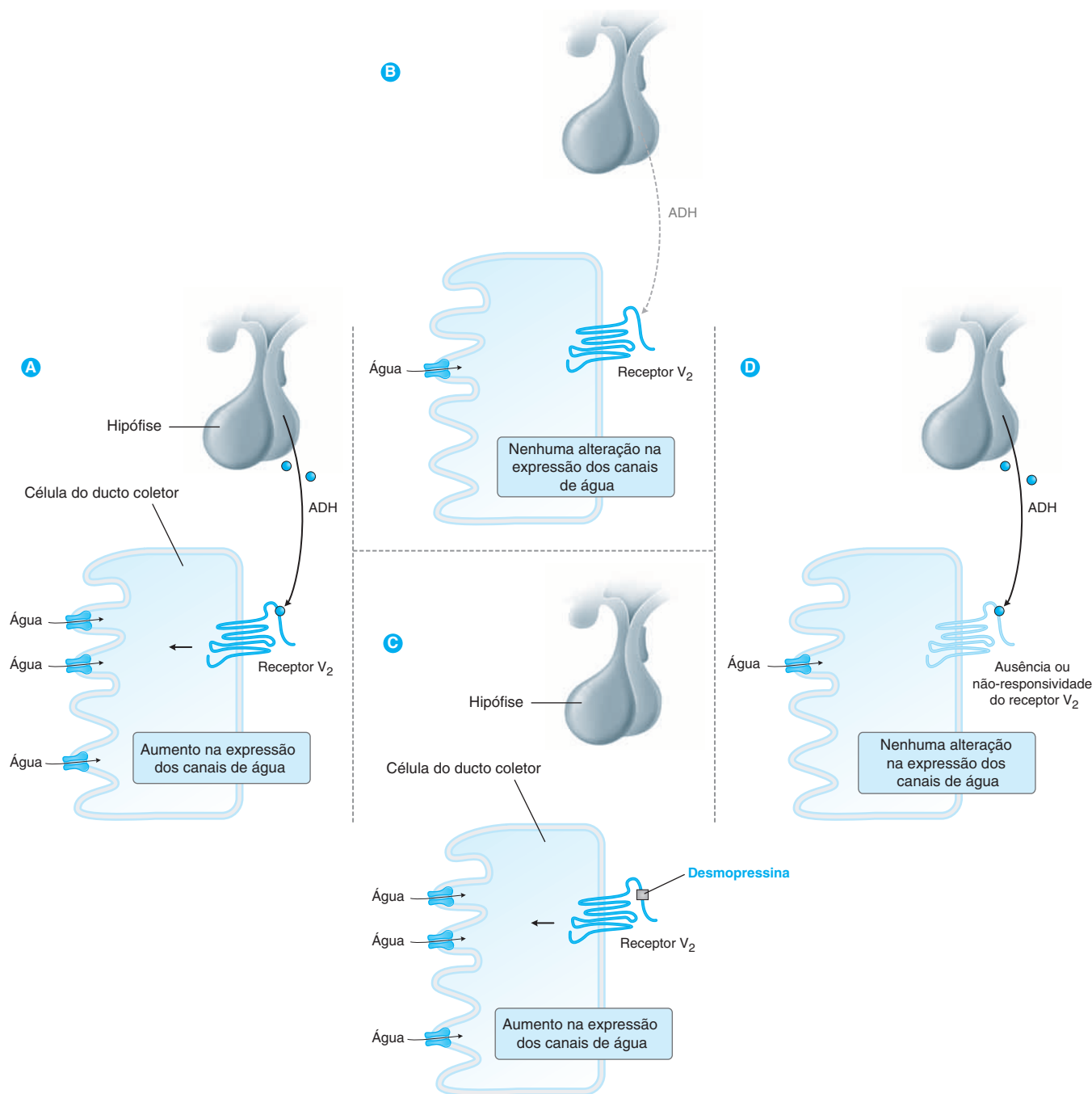



Fig. 25.6 Comparação do diabetes insípido neurogênico e nefrogênico. A. O hormônio antidiurético (ADH), que é liberado por terminações nervosas na neuro-hipófise, estimula os receptores V_2 sobre as células dos ductos coletores renais e, portanto, aumenta a expressão dos canais de água na membrana apical dessas células. O aumento na expressão dos canais de água aumenta o fluxo de água através da célula, e a reabsorção aumentada de água ajuda a manter o volume de líquido extracelular. **B.** No diabetes insípido neurogênico, a neuro-hipófise é incapaz de secretar ADH. Em conseqüência, não há estimulação dos receptores V_2 pelo ADH, e as células dos ductos coletores não aumentam a expressão dos canais de água. **C.** A administração exógena de desmopressina, um análogo do ADH, pode repor a deficiência de ADH derivado da neuro-hipófise e, conseqüentemente, tratar o diabetes insípido neurogênico. **D.** No diabetes insípido nefrogênico, o gene do receptor V_2 sofre mutação, e esse receptor está ausente ou não responde à estimulação pelo ADH. A ausência de receptores V_2 funcionais impede a célula de responder ao ADH com aumento na expressão dos canais de água. No momento atual, não existe nenhuma intervenção farmacológica específica para o tratamento do diabetes insípido nefrogênico.

para o diabetes insípido nefrogênico. O hipotálamo também representa um alvo terapêutico promissor para novos fármacos destinados a controlar transtornos do apetite.

■ *Leituras Sugeridas*

Goldsmith SR, Gheorghiade M. Vasopressin antagonism in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1785–1791. (*Informações sobre os antagonistas experimentais da vasopressina.*)

Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005;85:495–522. (*Revisão dos avanços recentes na pesquisa de grelina e de GHS-R.*)

Schlechte JA. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349:2035–2041. (*Informações clínicas sobre os prolactinomas.*)

Surya S, Barkan AL. GH receptor antagonist: mechanism of action and clinical utility. *Rev Endocr Metab Disord* 2005;6:5–13. (*Excelente discussão acerca dos novos tratamentos para acromegalia.*)

Resumo Farmacológico — Capítulo 25 Farmacologia do Hipotálamo e da Hipófise

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
REPOSIÇÃO COM HORMÔNIO DO CRESCIMENTO E COM FATOR DE CRESCIMENTO SEMELHANTE À INSULINA *Mecanismo — Estimulam a liberação de hormônio do crescimento ou do fator de crescimento semelhante à insulina ou efetuam a sua reposição*				
Somatropina **Somatrem (GH)**	Deficiência do crescimento em crianças com deficiência de GH, síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi e doença renal crônica Baixa estatura idiopática Reposição do GH endógeno em adultos com deficiência de GH Debilitação ou caquexia da AIDS	*Leucemia, aumento da pressão intracraniana, pancreatite, rápido crescimento de lesões melanocíticas* Hiperglicemia, edema periférico, reação no local de injeção, artralgia, cefaléia	Pacientes com epífises fechadas Lesão intracraniana subjacente ativa Neoplasia maligna ativa Retinopatia diabética proliferativa	Cautela no diabetes e em crianças cuja deficiência de GH resulta de lesão intracraniana Disponível na forma de injeção de depósito Os glicocorticóides inibem o efeito promotor do crescimento da somatropina
Sermorrelina (GHRH)	Avaliação diagnóstica da ↓ do hormônio do crescimento plasmático Tratamento da deficiência de GH Terapia com GH em crianças com deficiência terciária (hipotalâmica)	Rubor transitório, sensação de aperto no tórax, reação no local de injeção, desenvolvimento de anticorpos	Não utilizar com outro fármaco que afeta a hipófise	Cautela em crianças cuja deficiência de GH resulta de lesão intracraniana
Hexarrelina **Grelina**	Em fase de investigação	Rubor, ganho de peso, sonolência	Não-determinadas	Agentes experimentais que se ligam ao receptor de GH secretagogo Formulações de hexarrelina disponíveis para uso intranasal
Mecasermina	Nanismo de Laron Deficiência de GH com anticorpos neutralizantes	*Hipoglicemia, deslizamento da epífise femoral superior, elevação da pressão intracraniana, convulsões* Hipertrofia tonsilar, reação no local de injeção	Promoção do crescimento em pacientes com epífises fechadas Suspeita de neoplasia ou neoplasia ativa	IGF-1 recombinante Disponível em injeções uma e duas vezes ao dia
AGENTES QUE DIMINUEM A SECREÇÃO OU A AÇÃO DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO *Mecanismo — Inibem a liberação de GHRH, antagonizam o receptor de GH (pegvisomanto)*				
Octreotida	Acromegalia Rubor e diarréia de tumores carcinóides Crise carcinóide Diarréia de tumores secretores de peptídio intestinal vasoativo	*Arritmias, bradicardia, hipoglicemia, formação de cálculos biliares* Dor abdominal, constipação, diarréia, náusea, vômitos	Hipersensibilidade à octreotida	Também utilizada para controlar o sangramento GI e reduzir a diarréia secretora A octreotida também está disponível em formulação de depósito Diminui os níveis de ciclosporina A lanreotida é um agente semelhante disponível na Europa
Somatostatina	VIPomas Tumores carcinóides Fístulas enterocutâneas e pancreáticas Síndrome do intestino curto	*Arritmias, eritrodermia, retenção hídrica potencialmente fatal* Intolerância à glicose	Hipersensibilidade à somatostatina	Com a suspensão do fármaco, pode ocorrer hipersecreção hormonal de rebote Diminui os efeitos analgésicos da morfina
Pegvisomanto	Acromegalia	*Aumento do tamanho do adenoma hipofisário, elevação das provas de função hepática* Hipertensão, edema periférico, parestesias, tontura	Hipersensibilidade ao pegvisomanto	Os pacientes devem ser submetidos anualmente a IRM para excluir um aumento do adenoma

(*Continua*)

Resumo Farmacológico — **Capítulo 25 Farmacologia do Hipotálamo e da Hipófise** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
AGENTES QUE DIMINUEM OS NÍVEIS DE PROLACTINA *Mecanismo — Inibem a liberação hipofisária de prolactina*				
Bromocriptina	Amenorréia e galactorréia da hiperprolactinemia Acromegalia Doença de Parkinson Síndrome pré-menstrual Síndrome de Cushing Encefalopatia hepática Síndrome maligna neuroléptica relacionada com a terapia farmacológica neuroléptica	*Acidente vascular cerebral, convulsões, infarto agudo do miocárdio* Tontura, hipotensão, cólicas abdominais, náusea	Hipersensibilidade aos derivados do esporão do centeio Hipertensão não controlada Toxemia da gravidez	Alcalóide do esporão do centeio; dose 2 ×/dia A administração intravaginal pode reduzir os efeitos colaterais gastrintestinais Pode ocorrer intolerância ao álcool Ocorre fenômeno de primeira dose em 1% dos pacientes, podendo resultar em síncope Co-administração com amitriptilina, butirofenonas, imipramina, metildopa, fenotiazinas ou reserpina: aumento nos níveis de prolactina A co-administração com agentes anti-hipertensivos potencializa a hipotensão
Pergolida **Quinoglida** **Cabergolina**	Doença de Parkinson (pergolida e cabergolina) Hiperprolactinemia	*Arritmias, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca* *Fibrose pulmonar e derrame pleural (cabergolina)* Náusea, tontura, discinesia, distonia, alucinações, sonolência, hipotensão ortostática, rinite	Hipersensibilidade aos derivados do esporão do centeio Hipertensão não controlada	Utilizar com cautela em pacientes sujeitos a arritmias e distúrbios psiquiátricos subjacentes Utilizar com cautela em pacientes com história de pleurite, derrame pleural, fibrose pleural, pericardite, valvulopatia cardíaca ou fibrose retroperitoneal Os depressores do SNC possuem efeitos aditivos A quinoglida e a cabergolina não são derivados do esporão do centeio; a quinoglida não é disponível nos Estados Unidos; a cabergolina produz menos náusea do que a bromocriptina ou a pergolida
AGENTES QUE AVALIAM A FUNÇÃO DA TIREÓIDE *Mecanismo — O TRH estimula a liberação de TSH pela hipófise; o TSH estimula a glândula tireóide*				
Protirrelina (TRH)	Diagnóstico da função da tireóide	*Convulsões, amaurose fugaz em pacientes com tumores hipofisários* Ansiedade, diaforese, hiper- e hipotensão		Podem ocorrer alterações transitórias da pressão arterial imediatamente após a administração Ciproeptadina e tioridazina ↓ a resposta do TSH mediada pela protirrelina
Tireotropina (TSH)	Diagnóstico de tumor maligno da glândula tireóide	*Reação anafilactóide com administração repetida* Náusea, vômitos, astenia, cefaléia	Insuficiência supra-renal Trombose coronariana	
AGENTES QUE AVALIAM A FUNÇÃO SUPRA-RENAL *Mecanismo—Estimulação da produção supra-renal de cortisol e androgênios*				
Corticotropina (ACTH) **Cosintropina (ACTH 1-24)**	Diagnóstico da função adrenocortical Exacerbação da esclerose múltipla Reações alérgicas graves, distúrbios do colágeno, distúrbios dermatológicos, inflamação Espasmos infantis	*Aumento da pressão intracraniana com papiledema, pseudotumor cerebral, convulsões, insuficiência cardíaca, vasculite necrosante, choque, pancreatite, ulceração e perfuração péptica, alcalose hipocalêmica, indução de diabetes melito latente, broncoespasmo* Tontura	Pacientes com úlcera péptica, esclerodermia, osteoporose, infecções fúngicas sistêmicas, herpes simples ocular, insuficiência cardíaca, hipertensão, sensibilidade à carne de porco, cirurgia recente, hiperfunção adrenocortical ou insuficiência primária ou síndrome de Cushing	A cosintropina (que contém os primeiros 24 resíduos de aminoácidos do ACTH) é menos antigênica e tem menos tendência a causar reações alérgicas do que a corticotropina (que contém todos os 39 resíduos de aminoácidos do ACTH) Os pacientes com suspeita de sensibilidade a proteínas suínas devem efetuar um teste cutâneo Observar os recém-nascidos de mulheres tratadas com corticotropina à procura de sinais de hipoadrenalismo Tratar o edema com baixa ingestão de sódio e alta ingestão de potássio A co-administração com AINE aumenta o risco de sangramento GI A corticotropina aumenta os níveis plasmáticos de digoxina

AGENTES QUE ALTERAM A EXPRESSÃO DAS GONADOTROPINAS ***Mecanismo (todos à exceção dos antagonistas dos receptores de GnRH) — Contínuos: inibem a liberação de LH e FSH; Pulsáteis: estimulam a liberação de LH e FSH*** ***Mecanismo (ganirrelix, cetrorrelix, abarelix) — antagonistas dos receptores de GnRH***				
Gonadorrelina	Diagnóstico de hipogonadismo Estimulação da ovulação	*Anafilaxia com múltiplas administrações* Tonteira, rubor, cefaléia		Uma resposta normal ao teste com gonadorrelina indica a presença de gonadótrofos hipofisários funcionais Forma pulsátil para estimulação da ovulação
Goserrelina **Histrelina** **Leuprolida** **Nafarrelina**	Todos os quatro agentes podem ser utilizados nas seguintes condições: Câncer de mama Câncer de próstata Endometriose Puberdade precoce Porfiria intermitente aguda	*Trombose venosa profunda (goserrelina, leuprolida)* *Apoplexia hipofisária (leuprolida)* Ondas de calor, ginecomastia, osteoporose, dor transitória, disfunção sexual	Hipersensibilidade ao LHRH ou a análogos do LHRH Gravidez	Formulações de depósito que resultam em supressão das gonadotropinas e conseqüente ↓ dos esteróides gonadais Inicialmente, podem aumentar os níveis de testosterona e de estrogênio
Folitropina (rFSH) **Urofolitropina (FSH)**	Indução da ovulação Hipogonadismo hipogonadotrópico masculino	*Embolia e trombose, síndrome de angústia respiratória aguda, síndrome de hiperestimulação ovariana* Cistos e hipertrofia ovarianos, infecção respiratória superior	Qualquer distúrbio endócrino distinto da anovulação: sangramento uterino anormal, insuficiência gonadal primária, tumor hipofisário, cisto ovariano ou aumento de origem desconhecida, gravidez, tumores dependentes de hormônios sexuais, disfunção da tireóide ou da supra-renal	Podem resultar em múltiplos fetos
Ganirrelix **Cetrorrelix** **Abarelix**	Indução da ovulação (ganirrelix e cetrorrelix) Câncer de próstata (abarelix)	*Prolongamento do intervalo QT (abarelix)* *Gravidez ectópica, distúrbio trombótico, aborto espontâneo (ganirrelix)* *Anafilaxia (cetrorrelix)* Síndrome de hiperestimulação ovariana	Gravidez, lactação, cistos ovarianos ou aumento do ovário não causado por síndrome de ovário policístico, insuficiência ovariana primária, tumores dependentes de hormônios sexuais, disfunção da tireóide ou da supra-renal, sangramento vaginal de etiologia desconhecida	Esses fármacos são antagonistas dos receptores de GnRH
ANTAGONISTAS DA VASOPRESSINA ***Mecanismo — Antagonistas dos receptores V1/V2 mistos***				
Conivaptana **Tolvaptana**	Hiponatremia euvolêmica Insuficiência cardíaca (em fase de investigação)	Hipertensão, hipotensão ortostática, reação no local de injeção, hipocalemia, aumento da sede, poliúria	Uso concomitante de potentes inibidores da 3A4 do P450 Hiponatremia hipovolêmica	Como a conivaptana é um substrato da 3A4 do P450, esse fármaco está contra-indicado para uso concomitante com inibidores da 3A4 do P450, como cetoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina e indinavir A tolvaptana é um agente em fase de investigação específica para os receptores V2

26

Farmacologia da Glândula Tireóide

Ehrin J. Armstrong, Armen H. Tashjian, Jr., e William W. Chin

Introdução
Caso
Fisiologia da Glândula Tireóide
Síntese e Secreção dos Hormônios da Tireóide
Metabolismo dos Hormônios da Tireóide
Efeitos dos Hormônios da Tireóide sobre os Tecidos-Alvo
Eixo Hipotalâmico-Hipofisário–Tireóide
Fisiopatologia
Classes e Agentes Farmacológicos
Tratamento do Hipotireoidismo
Tratamento do Hipertireoidismo
Inibidores da Captação de Iodeto
Inibidores da Organificação e da Liberação dos Hormônios da Tireóide
Inibidores do Metabolismo Periférico dos Hormônios da Tireóide
Outros Fármacos que Afetam a Homeostasia dos Hormônios da Tireóide
Lítio
Amiodarona
Corticosteróides
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

A glândula tireóide exerce efeitos variados e importantes sobre muitos aspectos da homeostasia metabólica. A maior parte do tecido da tireóide é constituída por **células foliculares da tireóide**, que produzem e secretam os hormônios tireoidianos clássicos: a tiroxina (T4), a triiodotironina (T3) e a triiodotironina reversa (rT3). Os hormônios da tireóide regulam o crescimento, o metabolismo e o gasto de energia, desde o consumo de oxigênio até a contratilidade cardíaca. As **células C parafoliculares** da glândula tireóide secretam a **calcitonina**, um pequeno regulador da homeostasia do mineral ósseo. A calcitonina é discutida no Cap. 30.

As principais doenças da glândula tireóide envolvem o comprometimento do eixo hipotálamo-hipófise–tireóide normal (ver Cap. 25). A reposição do hormônio tireoidiano deficiente constitui uma terapia efetiva e estabelecida para o hipotireoidismo. O tratamento do hipertireoidismo é mais complexo, com opções que incluem desde fármacos antitireoidianos até excisão cirúrgica do tecido anormal. O conhecimento das vias e dos mecanismos de regulação por retroalimentação da síntese e ações dos hormônios da tireóide permite explicar o fundamento lógico do tratamento farmacológico efetivo das doenças da tireóide.

■ Caso

Há alguns meses, Diana L, uma mulher de 45 anos de idade, vem percebendo várias mudanças desconcertantes no seu estado emocional e na sua aparência geral. Diana sente-se nervosa o tempo todo, e pequenos acontecimentos insignificantes a deixam irritada. Em casa, ela também mantém a temperatura do ambiente muito fria, a ponto de seu marido e seus filhos terem que reclamar. Por causa desses sintomas, e devido à sensação ocasional de que o seu coração está "batendo aos saltos", a Sra. Diana vai consultar o seu médico. Depois de algumas perguntas, ele examina o seu pescoço e constata um aumento difuso da glândula tireóide. Observa também que os olhos de Diana estão mais proeminentes do que o normal. Os exames para determinar os níveis de hormônio tireoidiano revelam níveis séricos elevados de triiodotironina livre (T3) e baixos níveis de tireotropina (TSH). Além disso, o teste para anticorpo anti-receptor de TSH é positivo. O diagnóstico é de doença de Graves, uma forma de hipertireoidismo cujo tratamento consiste no uso de tiamazol (metimazol). Embora inicialmente reconfortada com o fato de que o seu médico pode explicar os sintomas, logo se sente desanimada por não observar nenhuma melhora depois de algumas semanas. Entretanto, passado um mês, os sintomas começam a desaparecer. Novos exames confirmam a normalização dos níveis de hormônio tireoidiano. Entretanto, um ano após ter iniciado o tratamento com tiamazol, começa a apresentar novamente palpitações e a sentir-se ansiosa. O médico confirma que os níveis de hormônio tireoidiano estão novamente elevados, a despeito da terapia com tiamazol. Após conversar com o seu médico, a Sra. L decide submeter-se a um tratamento com iodeto radioativo. Esse tratamento é bem tolerado, e os testes realizados no decorrer dos próximos 3 anos revelam que ela apresenta níveis normais de hormônio tireoidiano. Entretanto, 4 anos após o tratamento com iodeto radioativo, começa a apresentar sintomas opostos aos problemas iniciais: fica cansada e sente frio o tempo todo; além disso, ganhou 13 kg no decorrer de 6 meses. O médico confirma que a Sra. L desenvolveu hipotireoidismo. Prescreve tiroxina (T4), que está tomando uma vez por dia, e, com isso, voltou a sentir-se bem.

QUESTÕES

- **1.** Por que o nível sérico de tireotropina da Sra. L estava baixo, enquanto a concentração de triiodotironina estava alta?
- **2.** Qual o mecanismo de ação do tiamazol? Por que o tiamazol acabou não surtindo mais efeito?
- **3.** Que aspectos da glândula tireóide tornam o iodeto radioativo uma terapia geralmente segura e específica para o hipertireoidismo?
- **4.** Por que a Sra. L desenvolveu hipotireoidismo após o tratamento com o iodeto radioativo?

FISIOLOGIA DA GLÂNDULA TIREÓIDE

SÍNTESE E SECREÇÃO DOS HORMÔNIOS DA TIREÓIDE

A tireóide é uma glândula endócrina localizada no pescoço, abaixo da laringe, na superfície ventral da traquéia. A principal função da glândula tireóide consiste na síntese dos hormônios tireoidianos, T3 e T4. Estruturalmente, os hormônios da tireóide são constituídos por um arcabouço de duas moléculas de tirosina que são iodadas e unidas por uma ligação éter (Fig. 26.1). Uma importante característica estrutural dos hormônios tireoidianos consiste na posição dos iodos nesse arcabouço. A posição e a orientação relativa dos iodos fixados aos resíduos de tirosina determinam a forma específica do hormônio tireoidiano. A **3,5,3′,5′-tetraiodotironina** (**tiroxina, T4**), que possui quatro iodos fixados aos arcabouços de tirosina, constitui a principal forma do hormônio tireoidiano secretado pela glândula tireóide. A **3,5,3′-triiodotironina** (**T3**) apresenta três iodos. A maior parte da T3 é produzida por 5′ desiodação periférica de T4 (ver adiante). Uma forma biologicamente inativa do hormônio tireoidiano é a 3,3′,5′-triiodotironina, também conhecida como **triiodotironina reversa** (**rT3**) pelo fato de o iodo isolado estar na tirosina oposta no arcabouço, em relação à T3. No indivíduo normal, o hormônio tireoidiano circulante consiste em cerca de 90% de T4, 9% de T3 e 1% de rT3, estando a maior parte do hormônio ligada às proteínas plasmáticas (tanto a proteínas de ligação específicas quanto à albumina).

Tiroxina (T_4)

Desiodação do anel externo

Desiodação do anel interno

3,5,3'-Triiodotironina (T_3) (biologicamente ativa)

3,3',5'-Triiodotironina (rT_3) (biologicamente inativa)

Fig. 26.1 Estrutura e metabolismo periférico dos hormônios da tireóide. Os hormônios tireoidianos são sintetizados a partir de duas moléculas de tirosina que estão ligadas por uma ligação éter. O anel externo é hidroxilado, enquanto o anel interno está ligado de modo covalente à tireoglobulina durante a síntese dos hormônios tireoidianos. O iodo é ligado a três ou quatro posições do arcabouço de tirosina, criando vários padrões diferentes de substituição. A tiroxina (T4) possui quatro iodos fixados, dois em cada anel. A tiroxina é o hormônio tireoidiano predominante sintetizado pela glândula tireóide. A triiodotironina (T3) possui dois iodos fixados no anel interno, porém apenas um iodo ligado ao anel externo. Em contrapartida, a triiodotironina reversa (rT3) possui dois iodos no anel externo, porém apenas um iodo no anel interno. Durante o metabolismo periférico, a tiroxina sofre desiodação por 5′-desiodinases presentes nos tecidos-alvo e no fígado. O padrão de desiodação produz T3 ou rT3. Se o iodo for removido do anel externo, ocorre produção de T3 biologicamente ativa. Se o iodo for removido do anel interno, forma-se a rT3 biologicamente inativa.

O iodeto é um oligoelemento e componente crucial da estrutura do hormônio tireoidiano. As células foliculares da tireóide, que sintetizam e secretam os hormônios tireoidianos, concentram seletivamente o iodeto (I^-) através de um simportador de Na^+/I^- localizado na membrana basolateral da célula (Fig. 26.2). Esse mecanismo de transporte ativo tem a capacidade de concentrar o iodeto em concentrações intracelulares de até 500 vezes a concentração do plasma; a maioria dos indivíduos apresenta uma relação entre iodeto da glândula tireóide e iodeto plasmático de cerca de 30.

Uma vez no interior das células foliculares da tireóide, o iodeto é transportado através da membrana apical da célula e oxidado concomitantemente pela enzima **tireóide peroxidase** (Fig. 26.2). Essa reação de oxidação produz um iodeto reativo intermediário, que se acopla a resíduos de tirosina específicos na **tireoglobulina**. A tireoglobulina é uma proteína sintetizada pelas células foliculares da tireóide e secretada pela superfície apical no espaço colóide. A tireóide peroxidase também está concentrada na superfície apical, e acredita-se que a geração de iodeto oxidado nessa superfície permite a reação do iodeto com resíduos de tirosina nas moléculas de tireoglobulina recém-secretadas. O processo de iodação da tireoglobulina é conhecido como **organificação**. A organificação resulta em moléculas de tireoglobulina que contêm resíduos de **monoiodotirosina** (MIT) e **diiodotirosina** (DIT); esses resíduos de tirosina possuem um ou dois iodos ligados de forma covalente, respectivamente.

Após a geração das MIT e das DIT no interior da tireoglobulina, a tireóide peroxidase também catalisa o **acoplamento** entre esses resíduos. A ligação de uma MIT com a DIT gera T3, enquanto a ligação de duas DIT dá origem à T4. Observe que a maior parte da T3 plasmática é produzida pelo metabolismo da T4 na circulação (ver "Metabolismo dos Hormônios da Tireóide", adiante) e que a T3 e a T4 nascentes fazem parte da proteína tireoglobulina através de ligações covalentes. A seguir, essas moléculas de tireoglobulina são armazenadas na luz do folículo, sob a forma de **colóide**.

Quando o hormônio tireoestimulante (discutido adiante) estimula a secreção de hormônio tireoidiano pela glândula tireóide, ocorre endocitose do colóide pelas células foliculares. A tireoglobulina ingerida penetra em lisossomos, onde a tireoglobulina é digerida por proteases. A digestão proteolítica libera T3, T4, MIT e DIT livres. A T3 e a T4 são transportadas através da membrana basolateral da célula folicular e penetram no sangue. A MIT e a DIT livres sofrem rápida desiodação no interior da célula, permitindo a reciclagem do iodeto para a síntese de novo hormônio tireoidiano.

A maioria dos órgãos endócrinos sintetiza e libera novos hormônios quando ativados, em vez de armazenar grandes quan-

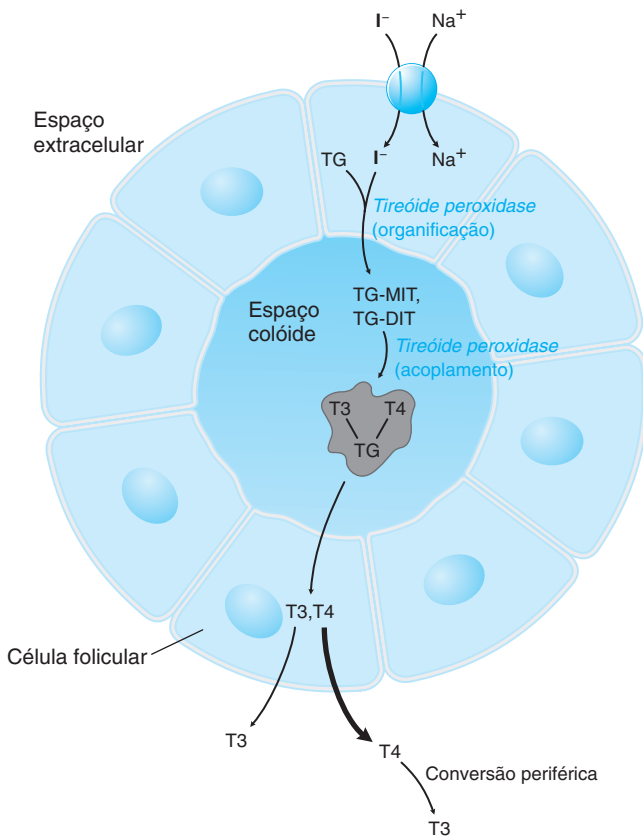



Fig. 26.2 Síntese, armazenamento e liberação dos hormônios da tireóide. As células foliculares da glândula tireóide concentram iodeto (I^-) a partir do plasma, através de um simportador de Na^+/I^- na membrana basolateral. Em uma reação (denominada "organificação") catalisada pela tireóide peroxidase, o iodeto intracelular reage de modo covalente com resíduos de tirosina nas moléculas de tireoglobulina (TG) que se encontram na membrana apical. A adição de um I^- à tirosina resulta na formação de tirosina monoiodada (MIT); a adição de dois I^- à tirosina determina a formação de tirosina diiodada (DIT). A MIT e a DIT associam-se de forma covalente na tireoglobulina, através de um mecanismo conhecido como "acoplamento", que também é catalisado pela tireóide peroxidase. A tireoglobulina derivada é armazenada sob a forma de colóide no interior dos folículos da glândula tireóide. Ao serem estimuladas pelo TSH, as células foliculares da tireóide efetuam a endocitose do colóide em compartimentos lisossômicos, onde tireoglobulina é degradada, produzindo T4 livre, T3 livre e MIT e DIT desacopladas. A T3 e a T4 são secretadas no plasma, enquanto a MIT e a DIT sofrem desiodação intracelular, liberando iodeto livre para uso na nova síntese de hormônios tireoidianos (*não ilustrada*). A glândula tireóide secreta mais T4 do que T3, embora T4 seja convertida em T3 nos tecidos periféricos.

tidades de hormônio precursor. *A glândula tireóide é singular quando comparada com outras glândulas endócrinas, visto que armazena grandes quantidades de pró-hormônio tireoidiano na forma da tireoglobulina*. Não se sabe por que a glândula tireóide mantém essa complexa via de síntese e liberação hormonais; entretanto, através desse processo, é possível manter os hormônios tireoidianos em um nível constante no plasma, a despeito das flutuações na disponibilidade de iodeto na dieta.

METABOLISMO DOS HORMÔNIOS DA TIREÓIDE

O hormônio tireoidiano circula, em sua maior parte, ligado a proteínas plasmáticas, notavelmente à **globulina de ligação da tireóide** (**TBG**) e à transtiretina. Embora a T4 seja o hormônio tireoidiano predominante encontrado no sangue, a T3 possui quatro vezes a atividade fisiológica da T4 nos tecidos-alvo. Parte da T4 sérica é inativada por desaminação, descarboxilação ou conjugação e excreção pelo fígado. Entretanto, a maior parte da T4 sofre desiodação, produzindo a forma mais ativa de T3 em vários locais do corpo. Essa reação de desiodação é catalisada pela enzima **iodotironina 5′-desiodinase** (Fig. 26.1)

Existem três subtipos de desiodinase. A **5′-desiodinase tipo I**, que é expressa no fígado e nos rins, é importante para conversão da T4 na maior parte da T3 sérica. A **5′-desiodinase tipo II** é expressa primariamente na hipófise, no cérebro e na gordura marrom. Essa enzima de localização intracelular converte a T4 em T3 localmente. A **5-desiodinase tipo III** é responsável, em grande parte, pela conversão da T4 na rT3, biologicamente inativa.

A presença de T4 no sangue proporciona um tampão ou reservatório para os efeitos dos hormônios tireoidianos. A maior parte da conversão de T4 em T3 ocorre no fígado, e muitos agentes farmacológicos que aumentam a atividade das enzimas hepáticas do citocromo P450 aumentam a conversão de T4 em T3. Além disso, a T4 possui meia-vida no plasma de cerca de 6 dias, enquanto a meia-vida da T3 plasmática é de apenas 1 dia. *Como a T4 apresenta meia-vida plasmática longa, as alterações nas funções reguladas pelos hormônios tireoidianos, causadas por intervenção farmacológica, são geralmente observadas apenas depois de um período de 1 a 2 semanas,* como no caso da Sra. L descrito na introdução.

EFEITOS DOS HORMÔNIOS DA TIREÓIDE SOBRE OS TECIDOS-ALVO

Os hormônios da tireóide exercem efeitos em praticamente todas as células do organismo. Embora a maioria dos efeitos dos hormônios tireoidianos provavelmente ocorra em nível da transcrição gênica, há evidências crescentes de que esses hormônios também atuam na membrana plasmática. Ambas as formas de ação são mediadas pela ligação do hormônio a receptores de hormônio tireoidiano (TR). O hormônio livre penetra na célula por difusão passiva e por transporte ativo, sendo este último mediado por carreadores específicos e inespecíficos do hormônio, como ânion orgânico e transportadores monocarboxilados.

Os TR são proteínas que contêm domínios de ligação do hormônio tireoidiano, de ligação do DNA e de dimerização. Existem duas classes de receptores de hormônio tireoidiano, denominados **TRα** e **TRβ**. Além disso, tanto o TRα quanto o TRβ podem ser expressos como múltiplas isoformas. Monômeros de TR podem interagir em uma reação de dimerização, produzindo homodímeros, ou com outro fator de transcrição, o **receptor de retinóide X** (RXR), formando heterodímeros. Esses dímeros de TR ligam-se a regiões promotoras gênicas e são ativados através de ligação de hormônio tireoidiano. Em seu conjunto, as múltiplas combinações diferentes de TR e a variabilidade de sua distribuição tecidual criam uma especificidade tecidual para os efeitos dos hormônios tireoidianos.

Na ausência de hormônio, os dímeros de receptores de hormônio tireoidiano associam-se com moléculas co-repressoras e ligam-se de modo constitutivo a genes estimulados pelos hormônios tireoidianos (inativando-os). A ligação do hormônio tireoidiano a dímeros de TR:RXR ou TR:TR promove a dissociação dos co-repressores e o recrutamento de co-ativadores para o DNA. Por conseguinte, a ligação do hormônio tireoidiano a dímeros de TR atua como mecanismo de mudança molecular, de inibição para ativação da transcrição gênica (Fig. 26.3). O hormônio tireoidiano também atua através de infra-regulação da

Ausência de hormônio tireoidiano

Presença de hormônio tireoidiano

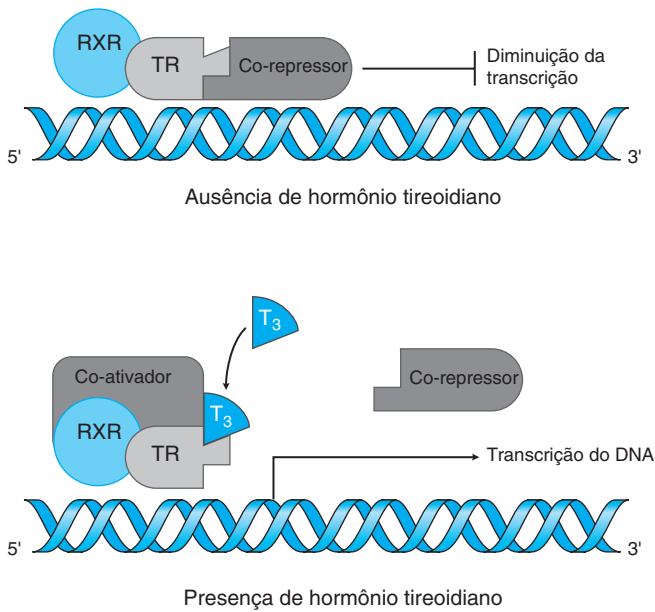



Fig. 26.3 Ações do receptor de hormônio tireoidiano. Na ausência de hormônio tireoidiano, o heterodímero de receptor de hormônio tireoidiano (TR):receptor retinóide X (RXR) associa-se com um complexo co-repressor, que se liga a regiões promotoras do DNA e inibe a expressão gênica. Na presença de hormônio tireoidiano (T3), o complexo co-repressor dissocia-se do heterodímero TR:RXR, há recrutamento de co-ativadores, e ocorre transcrição gênica. Esse exemplo demonstra a ação da T3 sobre um heterodímero TR:RXR; todavia, é provável a atuação de mecanismos semelhantes para homodímeros de TR:TR. Uma estratégia útil no futuro poderá envolver o uso de agentes farmacológicos direcionados para co-repressores ou co-ativadores teciduais específicos.

expressão gênica por um mecanismo que depende do TR e cuja natureza exata ainda não está totalmente elucidada. Por exemplo, o hormônio tireoidiano é capaz de infra-regular a expressão gênica do TSH, produzindo retroalimentação negativa do hormônio tireoidiano sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário–tireóide (ver Cap. 25). Evidências crescentes sugerem que o hormônio tireoidiano também possui efeitos não-genômicos sobre o metabolismo mitocondrial e que ele interage com receptores de membrana plasmática, estimulando a transdução de sinais intracelulares.

O hormônio tireoidiano é importante na lactância para o crescimento e o desenvolvimento do sistema nervoso. A deficiência congênita de hormônio tireoidiano resulta em **cretinismo**, uma forma de retardo mental grave, porém passível de prevenção. No adulto, o hormônio tireoidiano regula o metabolismo corporal geral e o consumo de energia. As enzimas reguladas pelo hormônio tireoidiano incluem a Na^+/K^+ ATPase e muitas das enzimas do metabolismo intermediário, tanto anabólico quanto catabólico. Na presença de altos níveis de hormônio tireoidiano, esse efeito pode resultar em ciclo fútil e em conseqüente aumento da temperatura corporal — este é o motivo pelo qual a Sra. L começou a desligar o aquecedor em sua casa. Muitos dos efeitos do hormônio tireoidiano assemelham-se aos da estimulação neural simpática, incluindo aumento da contratilidade e da freqüência cardíacas, excitabilidade, nervosismo e diaforese (sudorese). Esses sintomas também são observados na Sra. L — sentia-se sempre irritada e reagia a pequenas provocações. Por outro lado, os baixos níveis de hormônio tireoidiano resultam em **mixedema**, um estado hipometabólico caracterizado por letargia, ressecamento da pele, voz grosseira e intolerância ao frio.

EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO–TIREÓIDE

A secreção de hormônio tireoidiano segue um esquema regulador de retroalimentação negativa semelhante àquele observado nos outros eixos hipotalâmico-hipofisários–órgãos-alvo (Fig. 26.4). **O hormônio de liberação da tireotropina** (**TRH**) é um tripeptídio secretado pelo hipotálamo que é transportado até a adeno-hipófise pela circulação porta hipotalâmico-hipofisária (ver Cap. 25). O TRH liga-se a um receptor acoplado à proteína G, localizado sobre a membrana plasmática dos tireótrofos da adeno-hipófise ou células produtoras de TSH. Essa ligação estimula uma cascata de transdução de sinais que finalmente promove a síntese e a **liberação do hormônio tireoestimulante** (**TSH**)**.** O TSH é o mais importante regulador direto da função da glândula tireóide. O TSH estimula todos os aspectos conhecidos da síntese de hormônio tireoidiano, incluindo captação de iodeto, organificação, acoplamento, internalização da tireoglobulina e secreção dos hormônios tireoidianos. Além disso, o TSH promove um aumento da vascularização e crescimento da glândula tireóide. Em condições patológicas nas quais o TSH ou um simulador de TSH (ver adiante) é secretado em altos níveis, a glândula tireóide pode aumentar e atingir várias vezes o seu tamanho normal, resultando em hipertrofia difusa característica da glândula tireóide, conhecida como **bócio**, que foi percebido pelo médico da Sra. L quando palpou o seu pescoço.

Ocorre retroalimentação negativa do eixo hipotalâmico-hipofisário–tireóide através das ações reguladoras do hormônio tireoidiano sobre o hipotálamo e a hipófise. O hormônio tireoidiano secretado difunde-se nos tireótrofos da adeno-hipófise, onde se liga a receptores de hormônio tireoidiano nucleares, ativando-os. Esses receptores ligados inibem a transcrição do gene do TSH e, portanto, a síntese de TSH. O hormônio tireoidiano também possui importantes efeitos reguladores sobre o hipotálamo; a ligação do hormônio tireoidiano a receptores nas células hipotalâmicas inibe a transcrição do gene que codifica a proteína precursora do TRH.

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia das doenças da tireóide pode ser compreendida como um distúrbio do eixo fisiológico hipotalâmico-hipofisário–tireóide. Por exemplo, uma diminuição fisiológica dos hormônios tireoidianos normalmente ativa a síntese e a liberação de TSH, resultando em liberação aumentada dos hormônios tireoidianos pela glândula tireóide e em normalização dos níveis de hormônios tireoidianos. A patologia da glândula tireóide também pode causar insuficiência de hormônio tireoidiano, que também diminui a retroalimentação negativa do hormônio tireoidiano sobre a liberação de TSH. Embora os níveis de TSH estejam conseqüentemente elevados, não há aumento na liberação de hormônios tireoidianos, uma vez que a glândula tireóide é incapaz de responder.

As doenças da tireóide são, em sua maioria, mais bem classificadas em afecções que resultam em aumento (hipertireoidismo) ou diminuição (hipotireoidismo) da secreção de hormônios tireoidianos. A **doença de Graves** e a **tireoidite de Hashimoto** (Fig. 26.4) são duas doenças comuns da tireóide. Acredita-se que ambas tenham uma origem auto-imune; entretanto, a doença de Graves provoca hipertireoidismo, enquanto a tireoidite de Hashimoto resulta finalmente em hipotireoidismo.

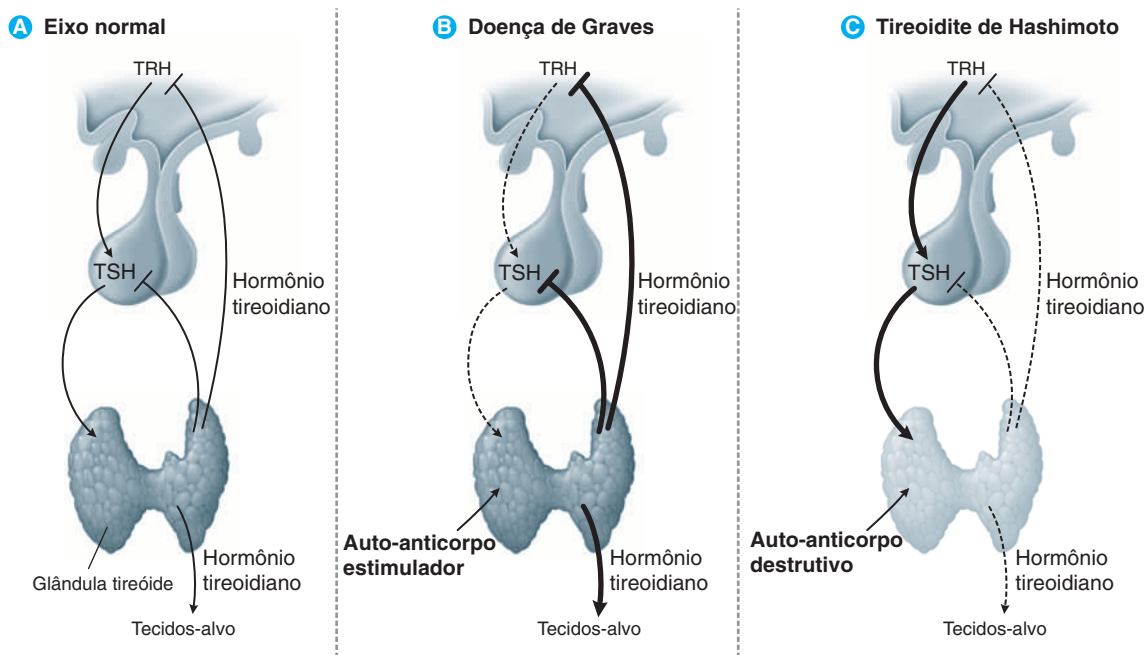



Fig. 26.4 O eixo hipotalâmico-hipofisário–tireóide na saúde e na doença. **A.** No eixo normal, o hormônio de liberação tireotropina (TRH) estimula os tireótrofos da adeno-hipófise a liberar o hormônio tireoestimulante (TSH). O TSH estimula a síntese e a liberação de hormônio tireoidiano pela glândula tireóide. O hormônio da tireóide, além dos seus efeitos sobre os tecidos-alvo, inibe a liberação adicional de TRH e de TSH pelo hipotálamo e pela adeno-hipófise, respectivamente. **B.** Na doença de Graves, um auto-anticorpo estimulador ativa de modo autônomo o receptor de TSH na glândula tireóide, resultando em estimulação persistente da glândula tireóide, aumento dos níveis plasmáticos de hormônio tireoidiano (*linhas espessas*) e supressão da liberação de TRH e de TSH (*linhas tracejadas*). **C.** Na tireoidite de Hashimoto, um auto-anticorpo destrutivo ataca a glândula tireóide, causando insuficiência da tireóide e diminuição na síntese e secreção de hormônio tireoidiano (*linhas tracejadas*). Em conseqüência, não ocorre inibição do hipotálamo e da adeno-hipófise por retroalimentação, e verifica-se uma elevação dos níveis plasmáticos de TSH (*linhas espessas*).

A doença de Graves demonstra a importância dos níveis plasmáticos de hormônio tireoidiano na regulação da homeostasia do eixo hipotalâmico-hipofisário–tireóide. Nessa síndrome, ocorre produção de um auto-anticorpo IgG específico dirigido contra o receptor de TSH, conhecido como **imunoglobulina estimulante da tireóide** (**TsIg**). Esse anticorpo atua como agonista e, portanto, ativa o receptor de TSH, estimulando a síntese e a liberação de hormônio tireoidiano pelas células foliculares da tireóide. *Entretanto, ao contrário do TSH, a TsIg não está sujeita a retroalimentação negativa; continua estimulando a função da tireóide, mesmo quando os níveis plasmáticos de hormônio tireoidiano aumentam, atingindo a faixa patológica*. Como os auto-anticorpos encontrados na doença de Graves atuam independentemente do eixo hipotalâmico-hipofisário–tireóide, ocorre ruptura da homeostasia do hormônio tireoidiano. Surgem os sintomas clínicos de hipertireoidismo, e os exames laboratoriais revelam níveis plasmáticos elevados de hormônio tireoidiano, níveis baixos ou indetectáveis de TSH e níveis elevados de TsIg. No caso descrito na introdução, os níveis de TSH da Sra. L estavam baixos, visto que os níveis plasmáticos excessivos de hormônio tireoidiano suprimiram a liberação de TSH pela adeno-hipófise.

Em contrapartida, a tireoidite de Hashimoto resulta em destruição seletiva da glândula tireóide. No plasma de pacientes com tireoidite de Hashimoto, podem ser encontrados anticorpos específicos dirigidos contra muitas proteínas da glândula tireóide, incluindo a tireoglobulina e a tireóide peroxidase. A exemplo da doença de Graves, acredita-se que a etiologia subjacente dessa doença seja auto-imune. A evolução clínica da tireoidite de Hashimoto envolve destruição inflamatória gradual da glândula tireóide, com conseqüente desenvolvimento de hipotireoidismo. No início da evolução da doença, a destruição das células foliculares da tireóide pode liberar quantidades excessivas de colóide armazenado, resultando em níveis transitoriamente elevados de hormônio tireoidiano. Por fim, a glândula é quase totalmente destruída, e surgem os sintomas clínicos de hipotireoidismo (por exemplo, letargia e diminuição do metabolismo). O tratamento da tireoidite de Hashimoto envolve uma reposição farmacológica com hormônio tireoidiano sintético oral.

Outras causas de hipotireoidismo e de hipertireoidismo incluem anomalias de desenvolvimento, tireoidite subaguda (de DeQuervain) e adenomas e carcinomas da tireóide. Os detalhes das fisiopatologias subjacentes diferem, porém a intervenção farmacológica, em cada caso, baseia-se em determinar se o paciente é hipotireóideo, eutireóideo ou hipertireóideo.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

O tratamento farmacológico da fisiopatologia da glândula tireóide envolve a reposição do hormônio tireoidiano deficiente ou um antagonismo do hormônio tireoidiano presente em quantidades excessivas. A reposição é evidente por si própria, enquanto os antagonistas atuam em múltiplas etapas na síntese e ação do hormônio tireoidiano (Fig. 26.5). Além disso, diversos agentes farmacológicos utilizados para indicações de doenças não-tireoidianas exercem efeitos importantes sobre o metabolismo periférico dos hormônios da tireóide. Os mecanismos de sua ação são discutidos no final dessa sessão.

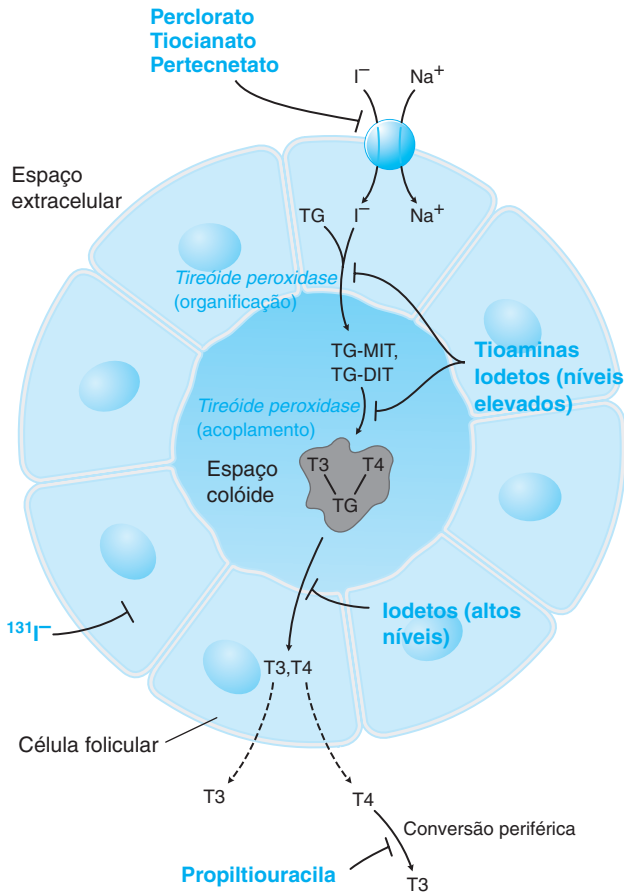



Fig. 26.5 Intervenções farmacológicas que afetam a síntese dos hormônios tireoidianos. Os ânions com raio molecular aproximadamente igual ao do íon iodeto (I^-), como o perclorato, o tiocianato e o pertecnetato, competem com o iodeto pela sua captação pelo simportador de Na^+/I^-. O $^{131}I^-$ radioativo, quando concentrado no interior das células da glândula tireóide, provoca destruição seletiva da glândula. O iodeto em altos níveis causa depressão transitória da função da tireóide através da inibição dos processos de organificação, acoplamento e proteólise da tireoglobulina. As tioaminas, como a propiltiouracila e o tiamazol, inibem a organização e o acoplamento; a propiltiouracila também inibe a conversão periférica de T4 em T3. TG-MIT, tireoglobulina-monoiodotirosina; TG-DIT, tireoglobulina-diiodotirosina.

TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO

O hormônio tireoidiano constitui uma terapia bem estabelecida e segura para tratamento a longo prazo do hipotireoidismo. A terapia tem por objetivo repor a falta de hormônio tireoidiano endógeno com administração regular de hormônio tireoidiano exógeno. O hormônio tireoidiano exógeno, que é produzido por síntese química, é estruturalmente idêntico ao hormônio tireoidiano endógeno (geralmente T4).

Os primeiros estudos clínicos com reposição hormonal questionaram se seria mais eficaz efetuar uma reposição com T3 ou com T4. A T3 é a forma metabolicamente mais ativa do hormônio tireoidiano, e seria possível prever que a reposição do hormônio tireoidiano deficiente com T3 poderia normalizar de modo mais efetivo a homeostasia da tireóide. Entretanto, diversos achados fornecem argumentos contra essa suposição. Em primeiro lugar, a maior parte do hormônio tireoidiano no organismo encontra-se na forma de T4, embora a T4 tenha uma atividade mais baixa e seja finalmente metabolizada a T3. A disponibilidade de um grande reservatório de "pró-fármaco" tireoidiano (T4) no plasma pode ser importante, talvez como tampão efetivo para normalizar o metabolismo em uma ampla variedade de condições. Em segundo lugar, a meia-vida da T4 é de 6 dias, em comparação com a meia-vida de 1 dia da T3. A meia-vida prolongada da T4 permite ao paciente tomar apenas uma pílula de reposição de hormônio tireoidiano por dia. Por essas razões, a **levotiroxina**, o L-isômero de T4, constitui o tratamento de escolha para o hipotireoidismo. (Uma possível exceção é representada pelo coma mixedematoso, em que o início de ação mais rápido da T3 pode permitir uma maior recuperação do hipotireoidismo potencialmente fatal.) A eficácia da reposição de hormônio tireoidiano é monitorada através de ensaios dos níveis plasmáticos de TSH e de hormônio tireoidiano. O TSH é um marcador acurado da atividade do hormônio tireoidiano, visto que a liberação de TSH pela adeno-hipófise é extremamente sensível ao controle de retroalimentação pelo hormônio tireoidiano no sangue.

Quando o paciente está tomando uma dose estável de levotiroxina, a monitoração dos níveis de TSH geralmente pode ser efetuada a cada 6 meses a um ano. A ocorrência de súbitas alterações nos níveis de TSH, apesar do uso constante de levotiroxina, pode ser devido a interações medicamentosas afetando a absorção e o metabolismo. Por exemplo, certas resinas, como o **polistireno sulfonato de sódio** (Kayexelate®) e a **colestiramina**, podem diminuir a absorção de T4. Os fármacos que aumentam a atividade de certas enzimas P450 hepáticas, incluindo **rifampicina** e **fenitoína**, aumentam a excreção hepática de T4. Nesses casos, pode ser necessário aumentar a dose suplementar de T4 para manter um estado eutireóideo.

TRATAMENTO DO HIPERTIREOIDISMO

Existem agentes farmacológicos direcionados para cada etapa na síntese dos hormônios tireoidianos, desde a captação inicial de iodeto, a organificação e o acoplamento, até a conversão periférica de T4 em T3. Clinicamente, dispõe-se de iodeto radioativo e de tioaminas para o tratamento do hipertireoidismo. Algumas vezes, são também utilizados antagonistas β-adrenérgicos para melhorar alguns dos sintomas do hipertireoisdismo.

Inibidores da Captação de Iodeto

O iodeto é transportado até a célula folicular da tireóide através de um simportador de Na^+/I^-. Certos ânions com raio atômico aproximado do iodeto, como o **perclorato**, o **tiocianato** e o **pertecnetato**, competem com o iodeto pela sua captação na célula folicular da glândula tireóide (Fig. 26.5). Isso resulta em diminuição da quantidade de iodeto disponível para a síntese dos hormônios tireoidianos. Em geral, os efeitos dos inibidores da captação de ânions não são imediatamente aparentes, devido à grande reserva de hormônio tireoidiano pré-formado no colóide.

Os inibidores da captação de ânions podem ser utilizados no tratamento do hipertireoidismo; esses agentes reduzem o suprimento intratireoidiano de iodeto disponível para a síntese dos hormônios da tireóide. Todavia, o seu uso é incomum, devido ao potencial de anemia aplásica, e as tioaminas (ver adiante) são, em geral, mais efetivas. Como muitos desses inibidores da captação são também empregados como meios de contraste radiopacos, é importante ter em mente esse antagonismo fisiológico sempre que um paciente tiver sintomas de hipotireoidismo após exames radiográficos extensos que utilizam meio de contraste.

Inibidores da Organificação e da Liberação dos Hormônios da Tireóide

Iodetos

Na prática clínica, são utilizados dois tipos distintos de iodeto. Ambos tiram proveito da captação seletiva e da concentração de iodeto pela glândula tireóide em níveis muito maiores que os do sangue.

O primeiro agente, **$^{131}I^-$**, é um isótopo radioativo do iodeto que emite intensamente partículas β tóxicas para as células. O canal de Na^+/I^- expresso nas membranas das células foliculares da tireóide é incapaz de diferenciar o $^{131}I^-$ do iodeto estável normal ($^{127}I^-$). Por conseguinte, o $^{131}I^-$ é seqüestrado no interior da glândula tireóide. Isso torna o $^{131}I^-$ radioativo uma forma de terapia específica e efetiva para o hipertireoidismo. O iodeto radioativo intracelular concentrado continua emitindo partículas β, resultando em destruição local e seletiva da glândula tireóide. O iodeto radioativo é utilizado no tratamento da tireotoxicose, e esse agente constitui uma alternativa para a cirurgia no tratamento do hipertireoidismo. Existe a preocupação de que o paciente possa finalmente desenvolver hipotireoidismo após tratamento com iodeto radioativo, visto que é difícil estabelecer, em determinado paciente, até que ponto o $^{131}I^-$ radioativo irá destruir todas ou a maioria das células foliculares da tireóide. *A meta é administrar $^{131}I^-$ o suficiente para produzir um estado eutireóideo, sem precipitar hipotireoidismo*. Esse resultado desejado nem sempre é obtido; por exemplo, a Sra. L desenvolveu hipotireoidismo após tratamento com $^{131}I^-$. De qualquer modo, é mais fácil tratar clinicamente o desenvolvimento de hipotireoidismo do que o hipertireoidismo. Com base em estudos epidemiológicos, é pouco provável que o iodeto radioativo em doses terapêuticas tenha efeito sobre a incidência de câncer da tireóide.

O segundo agente farmacológico clinicamente importante é, paradoxalmente, o iodeto inorgânico estável. O iodeto em altos níveis inibe a síntese e a liberação de hormônio tireoidiano, um fenômeno conhecido como **efeito de Wolff–Chaikoff**. O efeito de retroalimentação negativa das concentrações intratireóideas elevadas de iodeto é reversível e transitório; a síntese e a liberação de hormônio tireoidiano normalizam-se dentro de poucos dias após aumento da concentração plasmática de iodeto. Por conseguinte, o iodeto inorgânico não constitui uma terapia a longo prazo útil para o hipertireoidismo. Todavia, esse fenômeno tem outras aplicações importantes. Por exemplo, o iodeto em altas doses diminui o tamanho e a vascularidade da glândula tireóide. Devido a esse efeito, o iodeto é freqüentemente administrado antes de uma cirurgia da glândula tireóide, permitindo uma excisão tecnicamente mais fácil da glândula.

O iodeto também pode ter importantes efeitos preventivos. Quando ocorreu o acidente nuclear em Chernobyl, houve preocupação quanto ao fato de que o iodeto radioativo liberado no ar sobre a Polônia pudesse causar destruição da glândula tireóide em nível de população. Como medida preventiva, milhões de crianças polonesas receberam grandes doses de iodeto durante vários dias para suprimir temporariamente a função da glândula tireóide e, assim, evitar a captação do iodeto radioativo ambiental.

Tioaminas

As tioaminas **propiltiouracila** e **tiamazol (metimazol)** são inibidores importantes e úteis da produção de hormônio tireoidiano. As tioaminas competem com a tireoglobulina pelo iodeto oxidado, em um processo catalisado pela enzima tireóide peroxidase (Fig. 26.5). Essa etapa é essencial para a organificação e o acoplamento dos precursores do hormônio tireoidiano. *Através de competição pelo iodeto oxidado, o tratamento com tioaminas produz uma diminuição seletiva na produção de hormônios tireoidianos*. As tioaminas iodadas também podem ligar-se à tireoglobulina, antagonizando ainda mais qualquer reação de acoplamento. Convém lembrar que as células foliculares da tireóide armazenam uma grande quantidade de hormônio tireoidiano nascente sob a forma de colóide. Esse colóide pode fornecer hormônio tireoidiano em quantidade suficiente durante mais de uma semana, na ausência de qualquer síntese. Como as tioaminas afetam a síntese, mas não a secreção de hormônio tireoidiano, os efeitos desses fármacos são observados apenas dentro de várias semanas após a instituição do tratamento.

Com freqüência, o tratamento com tioaminas resulta em formação de bócio. Por esse motivo, os fármacos são comumente designados como **bociógenos**. A inibição da síntese de hormônios tireoidianos pelo fármaco resulta em supra-regulação da liberação de TSH pela adeno-hipófise, numa tentativa de restabelecer a homeostasia. Entretanto, os níveis plasmáticos aumentados de TSH não conseguem elevar os níveis de hormônio tireoidiano, devido à ação da tioamina. Em resposta à estimulação pelo TSH elevado, a glândula tireóide sofre hipertrofia na tentativa de aumentar a síntese de hormônios tireoidianos. Esse processo leva finalmente à formação de bócio.

A **propiltiouracila** é considerada o protótipo das tioaminas; o **tiamazol** é outro fármaco dessa classe que é freqüentemente utilizado. A propiltiouracila inibe a tireóide peroxidase, bem como a conversão periférica de T4 em T3, enquanto foi constatado que o tiamazol só inibe a tireóide peroxidase. A propiltiouracila possui meia-vida curta, exigindo a sua administração três vezes ao dia, enquanto o tiamazol pode ser tomado uma vez ao dia.

Tanto a propiltiouracila quanto o tiamazol são geralmente bem tolerados. O efeito adverso mais freqüente desses fármacos consiste em exantema pruriginoso no início do tratamento, que pode sofrer remissão espontânea. As artralgias também constituem um motivo comum para a interrupção desses fármacos. A propiltiouracila pode causar depleção dos níveis de protrombina, resultando em hipoprotrombinemia e aumento da tendência ao sangramento.

A agranulocitose, a hepatotoxicidade e a vasculite constituem três complicações raras, porém graves, da propiltiouracila e do tiamazol. Ocorre agranulocitose em <0,1% dos casos, habitualmente dentro dos primeiros 90 dias de tratamento com esses agentes. Devido a esse risco, todos os pacientes em uso de tioaminas devem efetuar uma contagem basal dos leucócitos e ser aconselhados a suspender imediatamente o fármaco caso tenham febre ou faringite. A hepatotoxicidade também constitui um efeito adverso raro das tioaminas. Tipicamente, a hepatite é de padrão colestático e pode representar uma reação alérgica ao fármaco. Essa hepatite alérgica pode ocorrer mais freqüentemente com a propiltiouracila do que com o tiamazol. A vasculite induzida por esses agentes pode manifestar-se na forma de lúpus induzido por fármaco ou vasculite associada a anticorpo anticitoplasma de neutrófilo (ANCA).

Como a incidência de efeitos adversos graves parece ser menos freqüente com o tiamazol do que com a propiltiouracila, o tiamazol é, em geral, o fármaco preferido na prática clínica. Duas exceções a essa regra são a tempestade tireoidiana e a gravidez. No tratamento agudo do hipertireoidismo grave (tempestade tireoidiana), a propiltiouracila constitui um fármaco mais interessante em virtude de sua capacidade adicional de

bloquear a conversão periférica de T4 em T3. Durante a gravidez, a propiltiouracila constitui o agente preferido, devido a um registro mais extenso de segurança e pelo fato de que o uso de tiamazol durante a gravidez tem sido associado à aplasia da pele.

Em geral, as tioaminas mostram-se efetivas no controle do hipertireoidismo. Uma grande porcentagem de pacientes em uso desses fármacos sofre remissão no decorrer de 6 meses a um ano e pode manter um estado eutireóideo após a suspensão desses medicamentos. Entretanto, alguns pacientes desenvolvem hipertireoidismo persistente apesar do tratamento, como no caso descrito na introdução. Esses pacientes necessitam de tratamento mais definitivo do hipertireoidismo através de terapia com iodeto radioativo ou remoção cirúrgica da glândula tireóide.

Inibidores do Metabolismo Periférico dos Hormônios da Tireóide

Embora a maior parte do hormônio tireoidiano seja sintetizada na glândula tireóide como T4, o hormônio tireoidiano atua na periferia principalmente sob a forma de T3. A conversão de T4 em T3 depende de uma 5′-desiodinase periférica, e os inibidores dessa enzima constituem auxiliares efetivos no tratamento dos sintomas do hipertireoidismo. Conforme assinalado anteriormente, a propiltiouracila inibe tanto a organificação quanto a conversão periférica de T4 em T3. Dois outros agentes, os bloqueadores β-adrenérgicos e o ipodato, são discutidos adiante.

Bloqueadores β-Adrenérgicos

Os antagonistas β-adrenérgicos mostram-se úteis para tratamento dos *sintomas* do hipertireoidismo, visto que muitos dos efeitos dos níveis plasmáticos elevados de hormônio tireoidiano assemelham-se à estimulação β-adrenérgica inespecífica (por exemplo, sudorese, tremor, taquicardia). Além disso, foi demonstrado que os β-bloqueadores podem reduzir a conversão de T4 em T3, porém não se acredita que esse efeito seja clinicamente relevante. Em virtude de seu rápido início de ação e meia-vida de eliminação curta (9 minutos), o **esmolol** é o antagonista β-adrenérgico preferido para o tratamento da tempestade tireoidiana.

Ipodato

O ipodato é um agente de contraste radiológico antigamente utilizado para visualização dos ductos biliares em procedimentos de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE). Além de sua utilidade como agente de contraste radiológico, o ipodato inibe significativamente a conversão de T4 em T3 através da inibição da enzima 5′-desiodinase. Embora o ipodato tenha sido algumas vezes utilizado no passado para tratamento do hipertireoidismo, não é mais comercialmente disponível.

OUTROS FÁRMACOS QUE AFETAM A HOMEOSTASIA DOS HORMÔNIOS DA TIREÓIDE

Lítio

O lítio, um fármaco utilizado no tratamento do transtorno afetivo bipolar (ver Cap. 13), pode causar hipotireoidismo. O lítio é ativamente concentrado na glândula tireóide, e foi constatado que o lítio em altos níveis inibe a liberação de hormônio tireoidiano das células foliculares da tireóide. Há algumas evidências de que o lítio também pode inibir a síntese de hormônio tireoidiano. O mecanismo responsável por essas ações não é conhecido.

Amiodarona

A amiodarona é um agente antiarrítmico (ver Cap. 18) que possui efeitos tanto positivos quanto negativos sobre a função do hormônio tireoidiano. Em nível estrutural, a amiodarona assemelha-se ao hormônio tireoidiano e, portanto, contém uma grande concentração de iodo (cada comprimido de 200 mg de amiodarona contém 75 mg de iodo). O metabolismo da amiodarona libera esse iodo na forma de iodeto, resultando em aumento das concentrações plasmáticas de iodeto. O iodeto plasmático aumentado concentra-se na glândula tireóide, podendo resultar em desenvolvimento de hipotireoidismo pelo efeito de Wolff–Chaikoff.

A amiodarona também pode causar hipertireoidismo através de dois mecanismos. Na tireotoxicose tipo I, a carga excessiva de iodeto apresentada pela amiodarona resulta em aumento na síntese e liberação de hormônio tireoidiano. Na tireoidite tipo II, ocorre tireoidite auto-imune que leva à liberação de quantidades excessivas de hormônio tireoidiano do colóide. Em virtude de sua estreita semelhança estrutural com o hormônio tireoidiano, a amiodarona também pode atuar como homóloga do hormônio tireoidiano em nível do receptor.

Além disso, a amiodarona inibe competitivamente a 5′-desiodinase tipo I. Isso resulta em diminuição da conversão T4/T3 e em aumento das concentrações plasmáticas de rT3.

Corticosteróides

Os corticosteróides, como o cortisol e análogos de glicocorticóides, inibem a enzima 5′-desiodinase, que converte a T4 na T3 metabolicamente mais ativa. Como a T4 exibe menos atividade fisiológica do que a T3, o tratamento com corticosteróides reduz a atividade efetiva do hormônio tireoidiano. Além disso, a diminuição dos níveis séricos de T3 resulta em liberação aumentada de TSH. O aumento do TSH estimula uma maior síntese de T4, até que a quantidade de T4 produzida gere um nível suficiente de T3 para inibir o hipotálamo. Por conseguinte, na presença de conversão periférica diminuída de T4 em T3, a tireóide libera a T4 numa maior taxa, e os níveis séricos de T4 e T3 atingem um novo estado de equilíbrio dinâmico.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

A síntese de hormônio tireoidiano consiste em uma série complexa de etapas de síntese e degradação. Essa via cria numerosos pontos para intervenção farmacológica, desde a captação de iodeto até a conversão periférica de T4 em T3. A reposição de hormônio tireoidiano proporciona uma terapia a longo prazo segura e efetiva para a deficiência de hormônio tireoidiano. Existem numerosas terapias efetivas para a abordagem da tireotoxicose. O iodeto radioativo e as tioaminas costumam ser utilizados para esse propósito, resultando em destruição seletiva da glândula tireóide e antagonismo da organificação/acoplamento, respectivamente. As futuras terapias potenciais para doenças da glândula tireóide poderão enfocar o tratamento da etiologia das doenças auto-imunes da tireóide, como a doença de Graves e a tireoidite de Hashimoto, e definir melhor os alvos moleculares de ação dos hormônios tireoidianos.

Leituras Sugeridas

Anonymous. Drugs for hypothyroidism and hyperthyroidism. *Medical Letter* 2006;4:17–24. (*Revisão das considerações terapêuticas, incluindo importantes interações medicamentosas*.)

Braverman L, Utiger R, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid*. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. (*Informações clínicas sobre o tratamento das doenças da tireóide*.)

Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med* 2005;352:905–917. (*Um resumo excelente e detalhado dos usos clínicos e dos efeitos adversos do tiamazol e do propiltiouracila*.)

Davis PJ, David FB, Cody V. Membrane receptors mediating thyroid hormone action. *Trends Endocrinol Metabol* 2005;16:429–435. (*Revisão dos avanços recentes em sinalização do hormônio tireóideo*.)

Weetman A. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000;343:1236–1248. (*Revisão muito didática do diagnóstico e tratamento da doença de Graves*.)

Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2000;81:1097–1142. (*Excelente revisão atual da ação do hormônio tireóideo*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 26 Farmacologia da Glândula Tireóide

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
REPOSIÇÃO DE HORMÔNIO TIREOIDIANO ***Mecanismo — Repor o hormônio tireoidiano endógeno ausente com hormônio tireoidiano exógeno***				
Levotiroxina (T4) **Liotironina (T3)**	Hipotireoidismo Coma mixedematoso	*Hipertireoidismo, osteopenia, pseudotumor cerebral, convulsões, infarto do miocárdio*	Infarto agudo do miocárdio Insuficiência córtico-supra-renal não corrigida Tireotoxicose não tratada	A colestiramina e o poliestireno sulfonato de sódio diminuem a absorção do hormônio tireoidiano sintético A rifampicina e a fenitoína aumentam o metabolismo do hormônio tireoidiano sintético Em virtude de sua meia-vida de eliminação mais longa, a T4 é habitualmente preferida para o tratamento do hipotireoidismo A T3 pode ser preferida no coma mixedematoso, devido a seu início de ação mais rápido
INIBIDORES DA CAPTAÇÃO DE IODETO ***Mecanismo — Competem com o iodeto pela sua captação nas células foliculares da tireóide através do simportador de sódio-iodeto, diminuindo, assim, o suprimento intratireóideo de iodeto disponível para a síntese dos hormônios tireoidianos***				
Perclorato **Tiocianato** **Pertecnetato**	Hipertireoidismo Agentes de contraste radiológicos	*Anemia aplásica* Irritação gastrintestinal	Nenhuma contra-indicação importante	O uso clínico no hipertireoidismo é limitado, devido ao risco de desenvolvimento de anemia aplásica Freqüentemente utilizados como agentes de contraste radiológico
INIBIDORES DA ORGANIFICAÇÃO E DA LIBERAÇÃO DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS ***Mecanismo — O iodeto radioativo emite fortemente partículas beta, que são tóxicas para as células foliculares da tireóide. O iodeto em altas concentrações inibe a captação de iodeto e a organização através do efeito de Wolff–Chaikoff. A propiltiouracila inibe a tireóide peroxidase e a conversão de T4 em T3. O tiamazol inibe a tireóide peroxidase***				
$^{131}I^{-}$ (Iodeto radioativo)	Hipertireoidismo	*Pode agravar a oftalmopatia na doença de Graves, hipotireoidismo*	Gravidez	Alternativa para cirurgia no tratamento do hipertireoidismo A radiação em excesso pode destruir a tireóide, causando hipotireoidismo
Iodeto (em altas concentrações)	Hipertireoidismo	*Pode agravar os sintomas de bócio tóxico*		Utilizado para supressão temporária da função da glândula tireóide Também utilizado antes da cirurgia da glândula tireóide para permitir uma excisão tecnicamente mais fácil
Propiltiouracila (PTU) **Tiamazol**	Hipertireoidismo	*Agranulocitose, hepatoxicidade, vasculite e hipoprotrombinemia (PTU)* Exantema, artralgias	Gravidez e lactação (tiamazol)	O tiamazol é geralmente preferido no tratamento do hipertireoidismo, devido a uma menor incidência de efeitos adversos graves A PTU constitui o agente preferido na tempestade tireoidiana, devido à inibição periférica adicional da conversão de T4 em T3
INIBIDORES DO METABOLISMO PERIFÉRICO DOS HORMÔNIOS DA TIREÓIDE ***Mecanismo — Bloqueiam a 5'-desiodinase, inibindo, assim, a conversão de T4 em T3***				
β-Bloqueadores	Ver Resumo Farmacológico: Cap 9			O efeito simpaticolítico dos beta-bloqueadores é mais importante no tratamento dos sintomas do hipertireoidismo do que o efeito menor desses fármacos sobre a 5'-desiodinase O esmolol é um antagonista β-adrenérgico preferido para o tratamento da tempestade tireoidiana, devido a seu rápido início de ação e meia-vida de eliminação rápida
Ipodato	Hipertireoidismo	Urticária, doença do soro; em certas ocasiões, pode exacerbar os sintomas de hipertireoidismo	Hipersensibilidade a agentes de contraste radiológicos	Antigamente utilizado como agente de contraste radiológico Não é mais disponível comercialmente

27

Farmacologia do Córtex Supra-Renal

Ehrin J. Armstrong e Robert G. Dluhy

Introdução
Caso
Considerações Gerais: Córtex Supra-Renal
Glicocorticóides
  Fisiologia
    Síntese
    Metabolismo
    Ações Fisiológicas
    Regulação
  Fisiopatologia
    Insuficiência Supra-Renal
    Excesso de Glicocorticóides
  Classes e Agentes Farmacológicos
    Cortisol e Análogos de Glicocorticóides
    Inibidores da Síntese de Hormônios Adrenocorticais
    Antagonistas dos Receptores de Glicocorticóides
Mineralocorticóides
  Fisiologia
    Síntese
    Metabolismo
    Ações Fisiológicas
    Regulação
  Fisiopatologia
    Hipofunção da Aldosterona
    Hiperfunção da Aldosterona
  Classes e Agentes Farmacológicos
    Agonistas dos Receptores de Mineralocorticóides
    Antagonistas dos Receptores de Mineralocorticóides
Andrógenos Supra-Renais
  Fisiologia
  Fisiopatologia
  Classes e Agentes Farmacológicos
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

À semelhança da hipófise, a glândula supra-renal consiste em dois órgãos que sofreram fusão durante o desenvolvimento embrionário. O córtex supra-renal externo origina-se do mesoderma, enquanto a medula supra-renal interna deriva de células da crista neural. O córtex supra-renal sintetiza e secreta hormônios esteróides, que são essenciais para o equilíbrio do sal, o metabolismo intermediário e ações androgênicas nas mulheres. A medula supra-renal é importante, apesar de não ser essencial, para a manutenção do tônus simpático através da secreção da catecolamina epinefrina. Este capítulo trata do córtex supra-renal; devido à sua importância em neurofarmacologia, a medula supra-renal é discutida no Cap. 9.

A utilidade farmacológica dos hormônios adrenocorticais estende-se por quase todas as áreas da medicina. Isso se deve, em grande parte, à utilidade dos análogos dos glicocorticóides como agentes antiinflamatórios potentes e eficazes. Infelizmente, a terapia sistêmica a longo prazo com glicocorticóides também provoca diversos efeitos adversos previsíveis, porém indesejáveis. Os inibidores das enzimas envolvidas na biossíntese no córtex supra-renal podem ser utilizados no tratamento do excesso de hormônios adrenocorticais. A fisiologia dos mineralocorticóides foi estudada na etiologia da hipertensão essencial, e existe um interesse atual pelo uso de antagonistas dos receptores de mineralocorticóides como forma de terapia para a hipertensão e as doenças cardiovasculares. Os androgênios supra-renais, apesar de não terem uma indicação terapêutica definitiva, são freqüentemente utilizados de modo abusivo em altas doses pelos seus efeitos anabólicos.

■ Caso

Aos 8 anos de idade, Johnny começa a perceber que, algumas vezes, mal consegue manter a respiração, especialmente quando faz exercícios. Apresenta sucessivas crises de asma, e nenhum tratamento parece surtir efeito. Embora a médica esteja preocupada com uma possível parada de crescimento de Johnny, acaba prescrevendo prednisona oral (um análogo glicocorticóide) e pede aos pais do menino que verifiquem se ele está tomando a medicação diariamente. Depois de algumas semanas, as crises de Johnny começam a ceder, e o menino consegue ter uma infância normal. Durante esse período, a médica acompanha atentamente o crescimento linear de Johnny. Dois anos mais tarde, ela chega à conclusão de que um novo glicocorticóide inalado pode ser uma medicação mais segura. Johnny muda então para o glicocorticóide inalado e suspende a prednisona oral. Depois de três dias, Johnny contrai uma infecção respiratória e é levado ao departamento de emergência com pressão arterial baixa e temperatura de 39,4°C. Com base no seu histórico de uso de prednisona, Johnny recebe imediatamente hidrocortisona (cortisol) por via intravenosa, bem como uma infusão de solução salina. Johnny recupera-se, e, nos

próximos 6 meses, a dose de prednisona oral é reduzida lenta e gradativamente, com uso contínuo do glicocorticóide inalado. Por fim, Johnny pode tomar apenas o glicocorticóide inalado como tratamento efetivo para a sua asma.

QUESTÕES

- **1.** Por que os análogos do cortisol, como a prednisona, são utilizados no tratamento da asma?
- **2.** Por que a médica monitorou o crescimento linear de Johnny?
- **3.** Por que a interrupção abrupta da prednisona oral levou ao quadro clínico apresentado por Johnny no departamento de emergência?
- **4.** Por que os glicocorticóides inalados são mais seguros do que os glicocorticóides por via oral no tratamento a longo prazo da asma?

CONSIDERAÇÕES GERAIS: CÓRTEX SUPRA-RENAL

O córtex supra-renal sintetiza três classes de hormônios: **mineralocorticóides**, **glicocorticóides** e **andrógenos**. Em nível histológico, o córtex supra-renal é dividido em três zonas. Da cápsula em direção à medula, essas regiões são a zona glomerulosa, a zona fasciculada e a zona reticular (Fig. 27.1). A zona glomerulosa é responsável pela produção de mineralocorticóides e está sob o controle da **angiotensina II** e da concentração plasmática de **potássio**. A zona fasciculada e a zona reticular sintetizam glicocorticóides e andrógenos, respectivamente. Tanto a zona fasciculada quanto a zona reticular estão sob o controle do **hormônio adrenocorticotrópico** (**ACTH**) que, por sua vez, é regulado pelo hormônio de liberação da corticotropina (CRH) e pelo cortisol (ver Cap. 25).

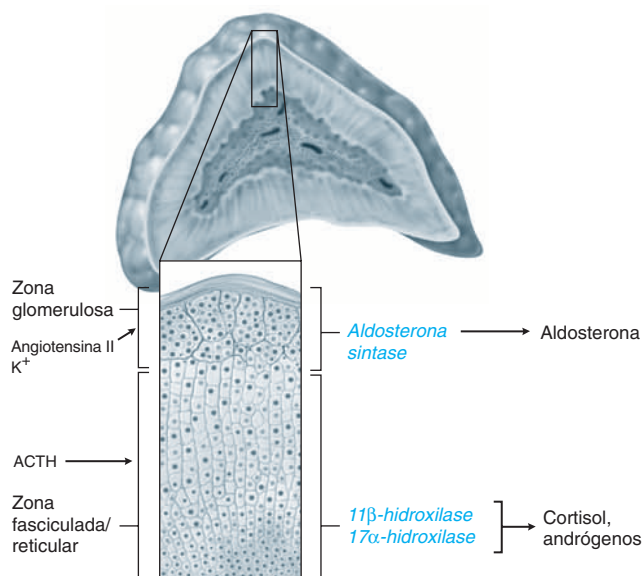



Fig. 27.1 Regiões do córtex supra-renal. O córtex supra-renal é dividido em três regiões. A região mais externa, a zona glomerulosa, sintetiza aldosterona e é regulada pelos níveis circulantes de angiotensina II e de potássio. A zona fasciculada e a zona reticular sintetizam cortisol e andrógenos supra-renais. O ACTH liberado pela adeno-hipófise estimula produção de cortisol e de andrógenos supra-renais. A expressão tecidual específica de enzimas em cada uma das zonas do córtex supra-renal — aldosterona sintase na zona glomerulosa, esteróide 11β-hidroxilase e esteróide 17α-hidroxilase nas zonas fasciculada/reticular — determina a especificidade da produção hormonal nessas zonas.

Através de seus produtos mineralocorticóides, glicocorticóides e andrógenos supra-renais, o córtex supra-renal desempenha um papel em diversos aspectos da homeostasia. A discussão que se segue considera a fisiologia, a fisiopatologia e a farmacologia de cada classe de hormônios da supra-renal. Em virtude de sua importância farmacológica, os glicocorticóides são discutidos em primeiro lugar, seguidos dos mineralocorticóides e dos andrógenos supra-renais.

GLICOCORTICÓIDES

FISIOLOGIA

Síntese

O **cortisol**, o glicocorticóide endógeno, é sintetizado a partir do colesterol. Sua síntese começa com a conversão do colesterol em pregnenolona, uma reação catalisada pela enzima de clivagem da cadeia lateral, que limita a velocidade do processo (Fig. 27.2). Essa primeira etapa converte o colesterol de 27 carbonos em um precursor de 21 carbonos comum a todos os hormônios adrenocorticais. A partir desse precursor, o metabolismo dos esteróides pode prosseguir ao longo de três vias distintas para produzir mineralocorticóides, glicocorticóides ou andrógenos supra-renais.

Uma enzima oxidase catalisa cada etapa na via de síntese dos hormônios adrenocorticais. As enzimas oxidases são **citocromos** mitocondriais, semelhante ao sistema de oxidase do citocromo P450 do fígado. A expressão tecidual específica de determinadas enzimas oxidases em cada uma das zonas do córtex supra-renal proporciona a base bioquímica para as diferenças observadas entre os produtos finais hormonais das diferentes zonas do córtex. Assim, por exemplo, a zona fasciculada sintetiza cortisol, mas não a aldosterona ou andrógenos (Fig. 27.1). Isso se deve ao fato de que as enzimas necessárias unicamente para síntese de cortisol — como a esteróide 11β-hidroxilase — estão expressas na zona fasciculada, enquanto as enzimas necessárias para a síntese de aldosterona e de andrógenos não estão expressas.

Metabolismo

Cerca de 90% do cortisol circulante estão ligados a proteínas plasmáticas, entre as quais as mais importantes são a **globulina de ligação dos corticosteróides** (**CBG**, também denominada *transcortina*) e a albumina. A CBG possui alta afinidade pelo cortisol, porém baixa capacidade global, enquanto a albumina exibe baixa afinidade pelo cortisol, porém alta capacidade global. Apenas as moléculas de cortisol que não estão ligadas às proteínas (a denominada *fração livre*) são biodisponíveis, isto é, estão disponíveis para sofrer difusão através das membranas plasmáticas para o interior das células. Por conseguinte, a afinidade e a capacidade das proteínas de ligação plasmáticas regulam a disponibilidade de hormônio ativo e, por conseguinte, a atividade hormonal.

O fígado e os rins constituem os principais locais de metabolismo periférico do cortisol. Através de redução e conjugação subseqüente com ácido glicurônico, o fígado é responsável pela inativação do cortisol no plasma. A reação de conjugação torna o cortisol mais hidrossolúvel, permitindo a sua excreção renal. É importante assinalar que o fígado e os rins expressam

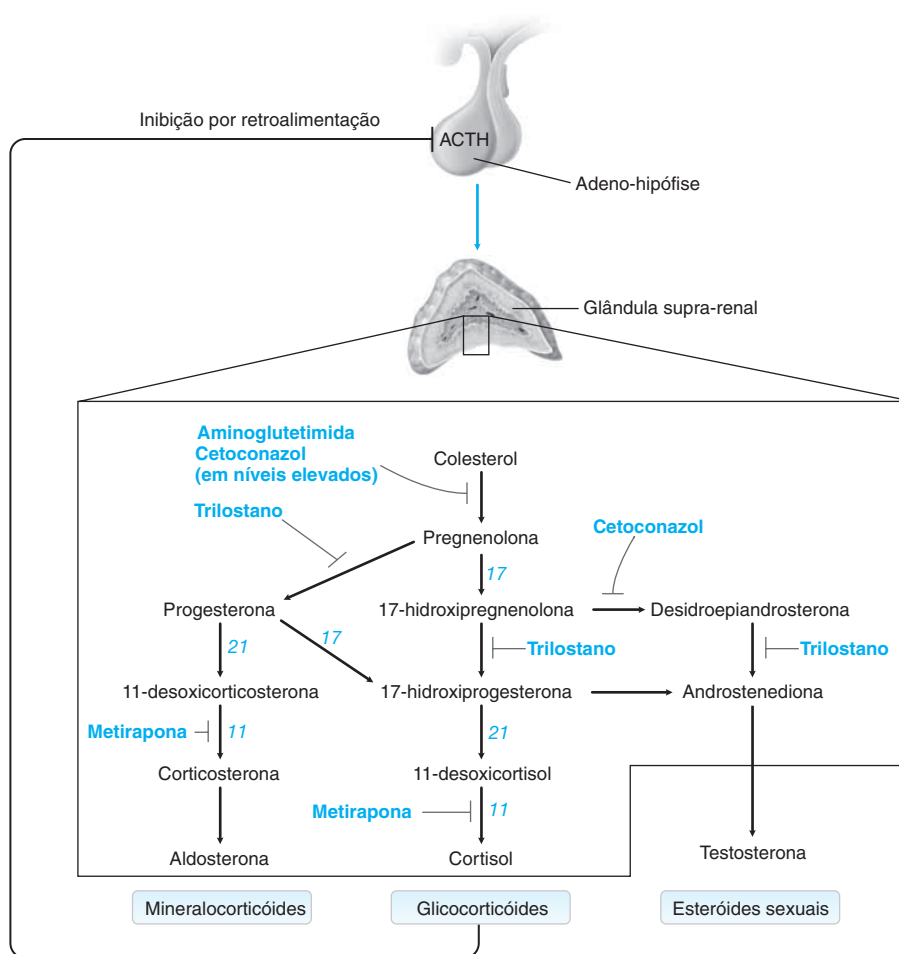



Fig. 27.2 Síntese de hormônios no córtex supra-renal. Os hormônios do córtex supra-renal são esteróides derivados do colesterol. A etapa que limita a velocidade no processo de biossíntese dos hormônios supra-renais é a modificação do colesterol em pregnenolona pela enzima de clivagem da cadeia lateral. A partir dessa etapa, o metabolismo da pregnenolona pode ser direcionado para a síntese de aldosterona, de cortisol ou de androstenediona. O fluxo de metabólitos através de cada uma dessas vias depende da expressão tecidual específica de enzimas nos diferentes tipos de células do córtex, bem como da atividade relativa das diferentes enzimas de síntese. Observe que várias enzimas estão envolvidas em mais de uma via, e que a ocorrência de defeitos nessas enzimas pode afetar a síntese de mais de um hormônio. Assim, por exemplo, um defeito na esteróide 21-hidroxilase impede a síntese tanto da aldosterona quanto do cortisol. Essa superposição de atividade de síntese também contribui para a ação não-seletiva dos inibidores da síntese de glicocorticóides, como o trilostano. As enzimas estão indicadas por números: 17, esteróide 17α-hidroxilase; 21, esteróide 21-hidroxilase; 11, esteróide 11β-hidroxilase. A aminoglutetimida e o cetoconazol em altos níveis inibem a enzima de clivagem da cadeia lateral. O cetoconazol também inibe a 17, 20-liase. O trilostano inibe a 3β-hidroxiesteróide desidrogenase. A metirapona inibe a esteróide 11β-hidroxilase.

diferentes isoformas da enzima **11β-hidroxiesteróide desidrogenase**, um regulador da atividade do cortisol. As duas isoformas catalisam reações opostas. Nas células dos ductos coletores distais do rim, a 11β-hidroxiesteróide desidrogenase tipo II (11β-HSDII) converte o cortisol em **cortisona**, o composto biologicamente inativo que (ao contrário do cortisol) não se liga ao receptor de mineralocorticóides (ver adiante, Fig. 27.3B). Em contrapartida, a cortisona pode ser novamente convertida em cortisol (também denominado *hidrocortisona*) no fígado pela 11β-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I (11β-HSDI, Fig. 27.3A). A inter-relação entre essas reações opostas é que determina a atividade glicocorticóide global. Além disso, conforme discutido adiante, a atividade dessas enzimas é importante na farmacologia dos glicocorticóides.

Ações Fisiológicas

A exemplo de outros hormônios esteróides, o cortisol em sua forma não ligada difunde-se através da membrana plasmática para o citosol das células-alvo, onde o hormônio liga-se a um receptor citosólico. Existem dois tipos de receptores de glicocorticóides: os **receptores de glicocorticóides Tipo I** (**mineralocorticóides**) e de **Tipo II**. O receptor de Tipo I é expresso nos órgãos de excreção (rins, cólon, glândulas salivares, glândulas sudoríparas) e no hipocampo, enquanto o receptor de Tipo II possui uma distribuição tecidual mais ampla. *O receptor de glicocorticóide Tipo I é sinônimo de receptor de mineralocorticóides*. A nomenclatura não é apropriada, e daqui por diante este capítulo refere-se ao receptor de Tipo I como "receptor de mineralocorticóides".

Após ligação do cortisol a seu receptor citosólico e formação de um complexo hormônio–receptor, o complexo sofre dimerização com outro complexo hormônio–receptor e é transportado para o núcleo. No caso do cortisol, o complexo hormônio–receptor dimerizado liga-se a elementos promotores de genes, designados como **elementos de resposta aos glicocorticóides** (**GRE**), que podem intensificar ou inibir a expressão de genes específicos. O cortisol possui efeitos profundos sobre a expressão do mRNA; estima-se que cerca de 10% de todos os genes humanos contenham GRE. Devido ao grande número de genes

A

Cortisona —11β-HSDI (fígado)→ Cortisol

B

Cortisol (agonista no receptor de mineralocorticóides) —11β-HSDII (rim)→ Cortisona (inativa no receptor de mineralocorticóides)

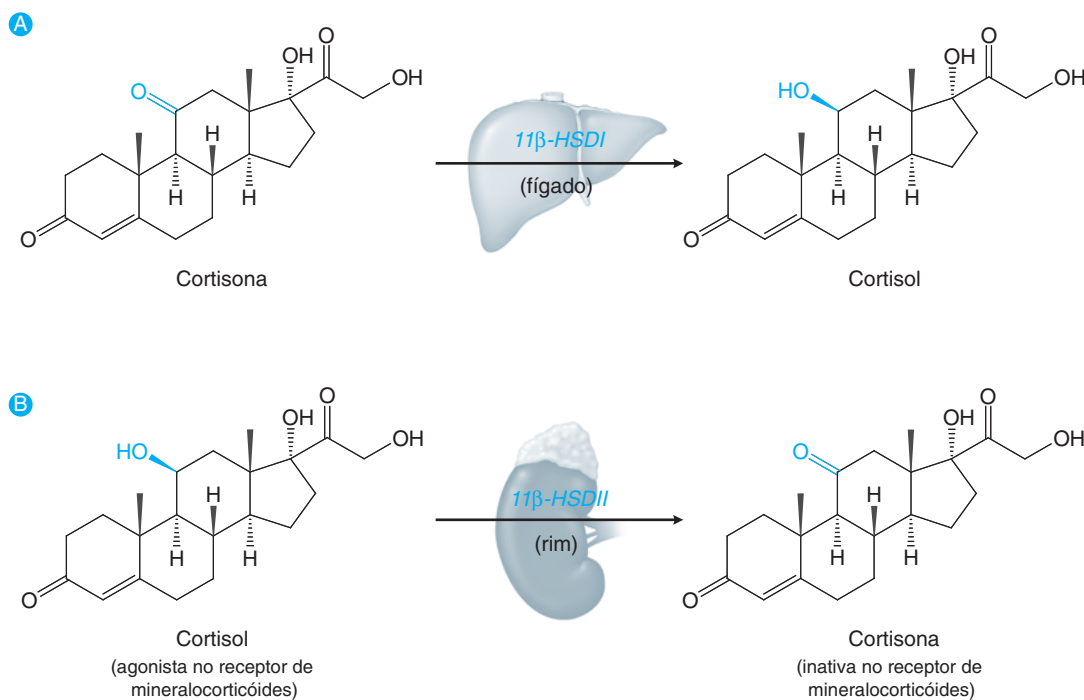



Fig. 27.3 11β-Hidroxiesteróide desidrogenase. A enzima 11β-hidroxiesteróide desidrogenase (11β-HSD) existe em duas isoformas, que catalisam reações opostas. **A.** No fígado, a 11β-hidroxiesteróide desidrogenase do tipo I (11β-HSDI) converte os 11-cetoglicocorticóides, como a cortisona, em 11-hidroxiglicocorticóides, como o cortisol. **B.** *In vitro*, o cortisol é um potente agonista no receptor de mineralocorticóides (MR). Todavia, no rim, os MR são "protegidos" do cortisol pela ação da enzima 11β-hidroxiesteróide desidrogenase tipo II (11β-HSD II), que converte o cortisol em cortisona inativa. Esse mecanismo assegura que, em níveis fisiológicos, o cortisol não exerça efeitos mineralocorticóides. Entretanto, em altas concentrações, o cortisol pode superar a atividade da 11β-HSD II, resultando em estimulação dos MR renais.

cuja expressão é afetada pela ativação de GRE, o cortisol exerce ações fisiológicas na maioria dos tecidos. De modo geral, essas ações podem ser divididas em efeitos metabólicos e efeitos antiinflamatórios.

Os efeitos metabólicos do cortisol aumentam a disponibilidade de nutrientes, devido à elevação dos níveis sangüíneos de glicose, aminoácidos e triglicerídios. O cortisol aumenta o nível de glicemia ao antagonizar a ação da insulina e ao promover a gliconeogênese em jejum. O cortisol também aumenta o catabolismo das proteínas musculares, resultando em níveis aumentados de aminoácidos, que podem ser utilizados pelo fígado para a gliconeogênese. Ao potencializar a ação do hormônio do crescimento sobre os adipócitos, o cortisol aumenta a atividade da lipase sensível a hormônio e a liberação subseqüente de ácidos graxos livres (lipólise). Os níveis de cortisol aumentam como componente da resposta ao estresse induzida por determinados eventos, como traumatismo agudo, cirurgia, medo, infecção grave e dor. Através do aumento da glicemia, os efeitos fisiológicos dos glicocorticóides mantêm a homeostasia energética durante a resposta ao estresse, assegurando, assim, um suprimento contínuo de nutrientes a órgãos críticos, como o cérebro.

O cortisol também possui múltiplas ações antiinflamatórias. O cortisol regula negativamente a liberação de citocinas nas células do sistema imune. Essa ação pode representar um importante mecanismo para limitar a extensão das respostas imunes e regular a resposta inflamatória. Por sua vez, determinadas citocinas, incluindo IL-1, IL-2, IL-6 e TNF-α, podem estimular a liberação hipotalâmica de CRH, que estimula a liberação de ACTH e de cortisol. Essa série de efeitos estimuladores e inibitórios cria uma alça de retroalimentação em que as citocinas inflamatórias e o cortisol são regulados de modo coordenado para controlar as respostas imunes e inflamatórias (Fig. 27.4). A supressão da resposta inflamatória mediada pelos glicocorticóides também possui importantes implicações farmacológicas para diversas condições clínicas, como transplante de órgão, atrite reumatóide e asma. Com efeito, o caso descrito na introdução demonstra que os glicocorticóides constituem uma terapia efetiva para a asma. Os mecanismos exatos pelos quais os glicocorticóides atuam no sentido de melhorar os sintomas da asma ainda não são conhecidos, porém acredita-se que estejam relacionados com a capacidade dos glicocorticóides de reduzir a inflamação nas vias aéreas (ver adiante, bem como no Cap. 46).

Regulação

A unidade hipotálamo–hipófise coordena a produção de cortisol (consultar o Cap. 25 para considerações gerais). Em resposta a ritmos circadianos centrais e ao estresse, os neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo sintetizam e secretam o **hormônio de liberação da corticotropina** (**CRH**), um hormônio peptídico que é transportado pelo sistema porta hipotalâmico-hipofisário. A seguir, o CRH liga-se a receptores acoplados à proteína G sobre a superfície das células corticotrópicas na adeno-hipófise. A ligação do CRH estimula os corticótrofos a sintetizar a **proopiomelanocortina** (**POMC**), um precursor polipeptídico que é clivado em múltiplos hormônios peptídicos,

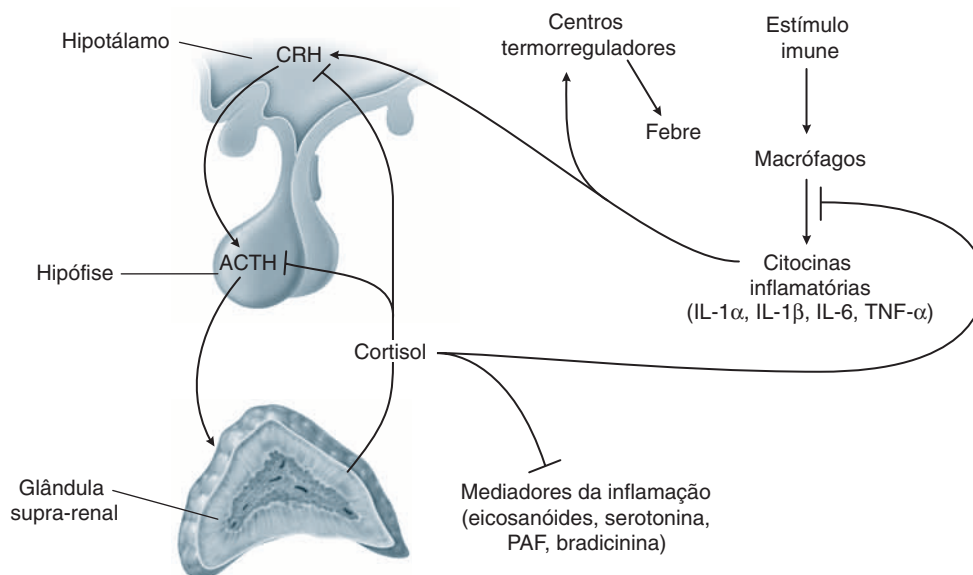



Fig. 27.4 Eixo imune-supra-renal. O cortisol possui efeitos imunossupressores profundos. O cortisol inibe a ação de vários mediadores da inflamação (eicosanóides, serotonina, fator de ativação das plaquetas (PAF), bradicinina). O cortisol também inibe a liberação de várias citocinas dos macrófagos, incluindo IL-1α, IL-1β, IL-6 e TNF-α. Por sua vez, como essas citocinas promovem a liberação hipotalâmica de CRH e, conseqüentemente, aumentam os níveis séricos de cortisol, foi aventada a hipótese de que o aumento do cortisol induzido pelo estresse limita a extensão da resposta inflamatória.

incluindo o ACTH. O hormônio antidiurético, que é secretado pela neuro-hipófise, atua de modo sinérgico com o CRH, aumentando a liberação de ACTH pela adeno-hipófise.

A clivagem proteolítica da POMC produz não apenas ACTH, como também hormônio γ-melanócito-estimulante (MSH), lipotropina e β-endorfina. O MSH liga-se a receptores presentes nos melanócitos da pele, promovendo a melanogênese e aumentando, assim, a pigmentação cutânea. Devido às semelhanças entre as seqüências peptídicas do ACTH e do MSH, o ACTH em altas concentrações também pode ligar-se aos receptores de MSH e ativá-los. Essa ação torna-se aparente no hipoadrenalismo primário (ver adiante), em que os níveis elevados de ACTH resultam em aumento da pigmentação da pele. O papel da lipotropina na fisiologia humana permanece incerto; todavia, acredita-se que envolva o controle da lipólise. A β-endorfina é um opióide endógeno que é importante na modulação da dor e na regulação da fisiologia reprodutiva.

Como os hormônios esteróides são capazes de sofrer livre difusão através das membranas celulares, e a glândula supra-renal só armazena uma pequena quantidade de cortisol, o ACTH regula a produção de cortisol ao promover a síntese do hormônio. O ACTH também possui um efeito trófico sobre a zona fasciculada e a zona reticular do córtex da supra-renal, e pode ocorrer hipertrofia do córtex em resposta a níveis cronicamente elevados de ACTH.

A exemplo de outros eixos endócrinos, o cortisol exerce uma regulação por retroalimentação negativa em nível do hipotálamo e da adeno-hipófise. *A presença de níveis elevados de cortisol diminui tanto a síntese quanto a liberação de CRH e de ACTH.* Como o ACTH possui efeitos tróficos importantes sobre o córtex da supra-renal, a sua ausência leva à atrofia da zona fasciculada produtora de cortisol e da zona reticular envolvida na síntese de androgênios. Entretanto, as células da zona glomerulosa que produzem aldosterona continuam a funcionar na ausência de ACTH, visto que a angiotensina II e o potássio mantêm a produção de aldosterona.

FISIOPATOLOGIA

As doenças que afetam a fisiologia dos glicocorticóides podem ser classificadas em distúrbios de deficiência hormonal e distúrbios de excesso hormonal. A doença de Addison é o exemplo clássico de insuficiência adrenocortical, enquanto a síndrome de Cushing exemplifica uma situação de excesso de cortisol.

Insuficiência Supra-Renal

A **doença de Addison** fornece um exemplo de *insuficiência supra-renal primária* em que ocorre destruição seletiva do córtex da supra-renal, mais comumente por uma reação auto-imune mediada pelas células T. A destruição do córtex resulta em diminuição da síntese de todas as classes de hormônios adrenocorticais. Em comparação, a *insuficiência supra-renal secundária* é causada por distúrbios hipotalâmicos ou hipofisários ou pela administração prolongada de glicocorticóides exógenos. Na insuficiência supra-renal secundária, a diminuição dos níveis de ACTH provoca redução da síntese de hormônios sexuais e cortisol, porém não altera os níveis de síntese de aldosterona (ver anteriormente).

Independentemente da causa subjacente, a insuficiência supra-renal tem graves conseqüências e pode ser potencialmente fatal se não for tratada em situações de estresse. Quando a insuficiência supra-renal resulta de terapia prolongada com altas doses de glicocorticóides exógenos, deve-se reduzir a dose de glicocorticóide de modo gradativo e lento para permitir que o **eixo hipotalâmico-hipofisário–supra-renal** (**HHSR**) recupere a sua atividade total. É importante saber que o eixo HHSR pode levar até 1 ano para recuperar a sua função após a interrupção do tratamento com glicocorticóides exógenos.

No caso apresentado no início deste capítulo, o glicocorticóide oral administrado a Johnny foi substituído por um glicocorticóide inalado, que fornece uma concentração sistêmica muito mais baixa de glicocorticóide. O córtex supra-renal do paciente estava atrofiado, devido à administração crônica de

altas doses de prednisona durante 2 anos; por conseguinte, foi incapaz de produzir uma quantidade suficiente de cortisol em resposta ao estresse de uma infecção respiratória. Em conseqüência, chegou à sala de emergência com insuficiência supra-renal aguda, exigindo terapia intravenosa com solução salina e hidrocortisona.

Excesso de Glicocorticóides

A **síndrome de Cushing** refere-se a várias fisiopatologias subjacentes que aumentam, todas elas, a síntese de cortisol. O termo "doença de Cushing" é reservado para adenomas hipofisários secretores de ACTH que resultam em aumento da produção de cortisol (Fig. 25.4C). Outras causas de síndrome de Cushing incluem a secreção ectópica de ACTH, mais comumente por carcinomas de células pequenas do pulmão (Fig. 25.4D) e (raramente) produção ectópica de CRH. A síndrome de Cushing também pode resultar de tumores secretores de cortisol (adenomas ou carcinomas) do córtex supra-renal (Fig. 25.4B). Todavia, a síndrome de Cushing iatrogênica, que é secundária ao tratamento farmacológico com glicocorticóides exógenos, constitui, sem dúvida alguma, a causa mais comum de síndrome de Cushing.

As manifestações clínicas da síndrome de Cushing resultam da estimulação crônica excessiva dos órgãos-alvo por glicocorticóides endógenos ou exógenos. Essas manifestações — que podem incluir redistribuição centrípeta do tecido adiposo, hipertensão, miopatia proximal dos membros, osteoporose, imunossupressão e diabetes melito — refletem uma amplificação das ações fisiológicas normais dos glicocorticóides numa variedade de tecidos-alvo. Essas características são discutidas adiante, de modo mais pormenorizado.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

Cortisol e Análogos de Glicocorticóides

A terapia farmacológica com glicocorticóides está indicada com duas finalidades principais. Em primeiro lugar, os glicocorticóides exógenos podem ser utilizados como terapia de *reposição* nos casos de insuficiência supra-renal. Essa terapia tem por objetivo administrar doses fisiológicas de glicocorticóides para melhorar os efeitos da insuficiência supra-renal. Em segundo lugar, e com mais freqüência, os glicocorticóides são administrados em doses *farmacológicas* para suprimir a inflamação e as respostas imunes associadas a certos distúrbios, como asma, atrite reumatóide e rejeição de órgãos após transplante.

Como os níveis farmacológicos de glicocorticóides sistêmicos resultam invariavelmente em efeitos adversos graves, foram desenvolvidas estratégias para minimizar essas respostas adversas aos glicocorticóides, enfocando o fornecimento local de glicocorticóides nas áreas que necessitam de tratamento. Ao limitar a exposição sistêmica ao fármaco, é possível minimizar ou até mesmo evitar a supressão do eixo HHSR, bem como outras manifestações da síndrome de Cushing iatrogênica. Entre os exemplos de fornecimento local de glicocorticóides, destacam-se os glicocorticóides inalados para a asma, os glicocorticóides tópicos para distúrbios inflamatórios da pele e glicocorticóides intra-articulares para a artrite.

Foram sintetizados numerosos análogos de glicocorticóides. A discussão que se segue ressalta as diferenças entre alguns análogos do cortisol de uso comum—incluindo a **prednisona**, a **prednisolona**, a **fludrocortisona** e a **dexametasona—**, comparando as estruturas, as potências e a duração de ação desses compostos com as do cortisol.

Estrutura e Potência

Os glicocorticóides podem ser divididos em duas classes, com base no componente estrutural presente na posição do carbono 11. Os compostos com grupo hidroxila (—OH) na posição 11, como o cortisol, possuem atividade glicocorticóide intrínseca. Em contrapartida, os compostos com um grupo carbonila (=O) no carbono 11, como a cortisona, são inativos até que a enzima hepática, a 11β-hidroxiesteróide desidrogenase tipo I (11β-HSDI), reduza o composto a seu congênere 11-hidroxila (Fig. 27.3). Assim, a cortisona é um pró-fármaco inativo até ser convertido no fármaco ativo, cortisol, pelo fígado. *A atividade nativa de um glicocorticóide é particularmente importante para fármacos de administração tópica, visto que a pele não possui quantidades apreciáveis de 11β-HSDI*. Além disso, sempre que possível, a forma ativa do fármaco é preferida à forma de pró-fármaco inativo para pacientes com disfunção hepática, visto que esses indivíduos podem não ser capazes de converter o pró-fármaco em sua forma ativa.

O "arcabouço" básico do cortisol é essencial para a atividade glicocorticóide, e *todos os glicocorticóides sintéticos são análogos do glicocorticóide endógeno, cortisol* (Fig. 27.5). Por exemplo, a adição de uma ligação dupla entre os carbonos 1 e 2 do cortisol produz a **prednisolona** (Fig. 27.6), cuja potência antiinflamatória é 4–5 vezes a do cortisol. A adição de um grupo α-metil (onde α é definida como a orientação do grupo lateral axial ao composto, enquanto β é a orientação equatorial) ao carbono 6 da prednisolona produz a **metilprednisolona**, cuja potência antiinflamatória é 5–6 vezes a do cortisol.

Embora a prednisolona e a metilprednisolona tenham uma potência glicocorticóide significativamente maior que a do cortisol, a adição de um α-flúor (F) ao carbono 9 do cortisol aumenta a potência tanto glicocorticóide quanto mineralocorticóide do composto resultante, conhecido como **fludrocortisona**. Em virtude de sua atividade mineralocorticóide aumentada, a fludrocortisona é útil no tratamento de afecções caracterizadas por deficiência mineralocorticóide (ver adiante).

A **dexametasona** incorpora duas das alterações anteriormente citadas no arcabouço do cortisol (dupla ligação 1,2, flúor 9α), bem como a adição de um grupo α-metil na posição do carbono 16. Esse composto possui uma potência glicocorticóide

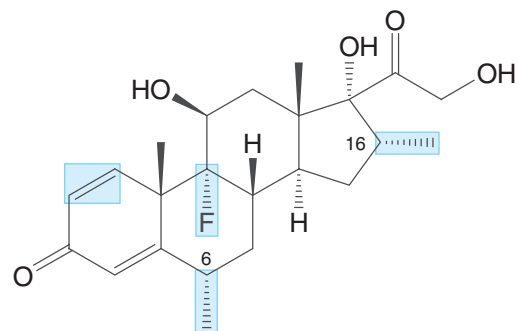



Fig. 27.5 Modificações sintéticas no arcabouço do cortisol. Quatro modificações no arcabouço do cortisol são comuns nos glicocorticóides sintéticos. A adição de uma ligação dupla 1–2 (*boxe mais à esquerda*), de um grupo metil no carbono 6 ou de um grupo metil no carbono 16 aumenta a atividade glicocorticóide do composto em relação à do cortisol. A adição de um flúor ao carbono 9 aumenta a atividade glicocorticóide e intensifica acentuadamente a atividade mineralocorticóide; o efeito mineralocorticóide é atenuado se a 9-fluoração for combinada com a 16-metilação. A adição simultânea da ligação dupla 1–2, de metil no carbono 16 e de flúor no carbono 9 produz a dexametasona, que possui atividade glicocorticóide muito potente, mas que é essencialmente desprovida de atividade mineralocorticóide.

A

Cortisol

Prednisolona

Metilprednisolona

Dexametasona

Fludrocortisona

B

Prednisona

Cortisona

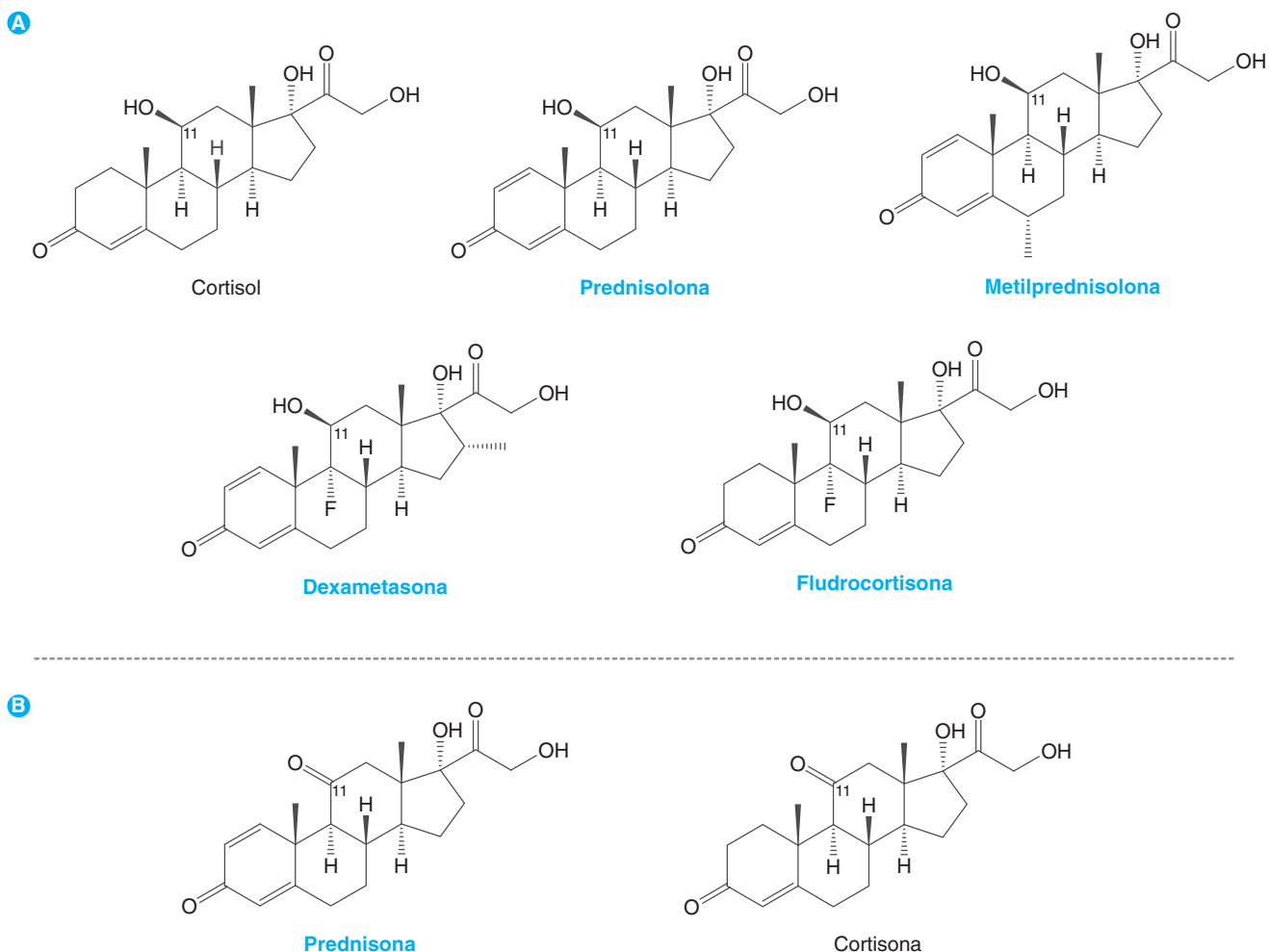



Fig. 27.6 Análogos de glicocorticóides. O **painel A** mostra vários 11-hidroxiglicocorticóides, enquanto o **painel B** mostra dois congêneres 11-ceto. Observe que os fármacos em A são fisiologicamente ativos, enquanto os fármacos em B são pró-fármacos que precisam ser ativados pela 11β-HSDI para se tornarem ativos. A classe estrutural à qual pertence um análogo de glicocorticóide pode ser importante na tomada de decisão terapêutica. Por exemplo, como a pele carece de atividade significativa de 11β-HSDI, apenas os 11-hidroxiglicocorticóides podem ser utilizados em cremes de glicocorticóides tópicos. HSD, hidroxiesteróide desidrogenase.

de mais de 18 vezes a do cortisol, porém praticamente nenhuma atividade mineralocorticóide.

Foram feitas várias outras permutações no arcabouço do cortisol em outros glicocorticóides sintéticos, porém a discussão anterior ressalta as diferenças estruturais pertinentes entre os glicocorticóides sintéticos mais comuns. *Clinicamente, é mais importante conhecer a potência de cada agente em relação ao cortisol, particularmente quando se considera uma possível substituição de um análogo por outro que apresenta diferentes atividades glicocorticóides e mineralocorticóides relativas*. O Quadro 27.1 fornece um resumo das potências glicocorticóides e atividades mineralocorticóides relativas de vários análogos de glicocorticóides comuns.

Duração de Ação

A duração de ação dos glicocorticóides constitui uma variável farmacocinética complexa, que depende dos seguintes fatores:

1. Fração do fármaco ligado às proteínas plasmáticas. Mais de 90% do cortisol circulante estão ligados às proteínas, primariamente à CBG e, em menor grau, à albumina. Em contrapartida, os análogos de glicocorticóides ligam-se geralmente à CBG com afinidade relativamente baixa. Em conseqüência, cerca de 2/3 de um análogo de glicocorticóide típico circula no plasma em sua forma ligada à albumina, enquanto o restante encontra-se na forma de esteróide livre. Como apenas o esteróide livre é metabolizado, o grau de ligação às proteínas plasmáticas constitui um determinante da duração de ação do fármaco.
2. Afinidade do fármaco pela 11β-HSD II. Os glicocorticóides que apresentam afinidade mais baixa pela 11β-HSD II possuem meia-vida plasmática mais longa, visto que esses fármacos não são tão rapidamente transformados em metabólitos inativos.
3. Lipofilicidade do fármaco. O aumento da lipofilicidade promove a distribuição do fármaco nas reservas do tecido adiposo; a conseqüente redução no metabolismo e na excreção do fármaco prolonga a sua meia-vida plasmática.
4. Afinidade do fármaco pelo receptor de glicocorticóides. O aumento da afinidade de um análogo de glicocorticóide pelo receptor de glicocorticóides aumenta a duração de ação des-

QUADRO 27.1 Potências Relativas e Duração de Ação de Análogos de Glicocorticóides Representativos

AGENTE FARMACOLÓGICO	POTÊNCIA DE GLICOCORTICÓIDE RELATIVA	ATIVIDADE MINERALOCORTICÓIDE RELATIVA	DURAÇÃO DE AÇÃO
Hidrocortisona	1	1	Curta
Prednisolona	4-5	0,25	Curta
Metilprednisolona	5-6	0,25	Curta
Dexametasona	18	<0,01	Longa

Os agentes de ação curta apresentam meia-vida tecidual de menos de 12 horas, enquanto os agentes de ação longa têm uma meia-vida de mais de 48 horas.

se fármaco, visto que a fração do fármaco ligado ao receptor continua exercendo seu efeito até haver dissociação do complexo fármaco–receptor.

Em seu conjunto, essas quatro variáveis resultam em um perfil de duração de ação característico de cada análogo de glicocorticóide. O Quadro 27.1 fornece a duração de ação de análogos representativos, dentro das categorias de "curta" ou "longa". *Em geral, os agentes glicocorticóides com maior potência antiinflamatória (glicocorticóide) apresentam maior duração de ação.*

Terapia de Reposição

O tratamento da insuficiência supra-renal primária tem por objetivo a reposição fisiológica dos glicocorticóides e mineralocorticóides. A **hidrocortisona oral** constitui o glicocorticóide de escolha. Como a terapia de reposição com glicocorticóides deve estender-se por toda a vida do indivíduo, o objetivo terapêutico é administrar a menor dose efetiva possível de glicocorticóide para minimizar os efeitos adversos do excesso crônico desses fármacos. Os pacientes com insuficiência supra-renal primária também necessitam de reposição mineralocorticóide, conforme descrito adiante. Os pacientes com insuficiência supra-renal secundária necessitam apenas de reposição glicocorticóide, visto que a produção de mineralocorticóides é preservada pelo sistema de renina-angiotensina (ver Cap. 20).

Doses Farmacológicas

Efeitos em Níveis Farmacológicos. Os glicocorticóides são importantes mediadores da resposta ao estresse, regulando tanto a homeostasia da glicose quanto o sistema imune. Os glicocorticóides possuem ampla aplicação clínica como agentes antiinflamatórios, em virtude de seus efeitos profundos sobre os processos imunes e inflamatórios. Os glicocorticóides em níveis farmacológicos inibem a **liberação de citocinas** e, portanto, diminuem a ação da IL-1, da IL-2, da IL-6 e do TNF-α. A regulação local da liberação de citocinas é de suma importância para o recrutamento e a ativação dos leucócitos, e a ruptura desse processo de sinalização inibe acentuadamente a função imune. Os glicocorticóides também bloqueiam a síntese de metabólitos do ácido araquidônico ao inibir a ação da fosfolipase A_2. Conforme discutido no Cap. 41, os metabólitos do ácido araquidônico, como tromboxanos, prostaglandinas e leucotrienos, medeiam muitas das etapas iniciais da inflamação, incluindo permeabilidade vascular, agregação plaquetária e vasoconstrição. Através de bloqueio da produção desses metabólitos, os glicocorticóides exercem uma infra-regulação significativa da resposta inflamatória.

Em virtude dos múltiplos efeitos anteriormente descritos, os glicocorticóides constituem fármacos úteis no tratamento de numerosas doenças inflamatórias e auto-imunes, como asma, artrite reumatóide, doença de Crohn, poliarterite nodosa, arterite temporal e rejeição imune após transplante de órgãos. Entretanto, é importante assinalar que *a terapia farmacológica com glicocorticóides não corrige a etiologia da doença subjacente, porém limita os efeitos da inflamação*. Por esse motivo, a interrupção da terapia crônica com glicocorticóides freqüentemente resulta no reaparecimento dos sintomas inflamatórios, a não ser que a doença tenha sofrido remissão espontânea ou tenha sido tratada por outros meios.

Os glicocorticóides endógenos afetam muitos processos metabólicos, e o uso de doses farmacológicas de glicocorticóides exógenos amplifica essas ações. Em conseqüência, a sua administração farmacológica prolongada é tipicamente acompanhada de efeitos adversos. O aumento da *suscetibilidade à infecção* constitui um efeito adverso potencial da supressão a longo prazo do processo inflamatório por glicocorticóides exógenos. Os glicocorticóides elevam os níveis plasmáticos de *glicose*, visto que antagonizam a ação da insulina e promovem a gliconeogênese; as doses farmacológicas de glicocorticóides amplificam esses efeitos. A resistência à insulina e o aumento das concentrações plasmáticas de glicose exigem um aumento da produção de insulina pelas células β do pâncreas para normalizar os níveis de glicemia. Em conseqüência, o *diabetes melito* constitui uma complicação comum da administração prolongada de glicocorticóides, sobretudo em pacientes com reserva diminuída de células β do pâncreas.

Os glicocorticóides em doses farmacológicas inibem a absorção de cálcio mediada pela vitamina D. Isso resulta em *hiperparatireoidismo secundário* e, portanto, em aumento da reabsorção óssea. Os glicocorticóides também suprimem diretamente a função dos osteoblastos. Esses dois mecanismos contribuem para a perda óssea, e, com freqüência, a terapia prolongada com glicocorticóides resulta em *osteoporose*. A reabsorção óssea induzida por esteróides pode ser evitada com o uso de bifosfonatos, que inibem a função dos osteoclastos e que, portanto, retardam a progressão da perda óssea (ver Cap. 30). A administração crônica de glicocorticóides também diminui a velocidade de *crescimento ósseo linear* em crianças, e a administração de glicocorticóides pode causar retardo do crescimento. Pode ocorrer baixa estatura em crianças que fazem uso de glicocorticóides durante a adolescência. Por esse motivo, a médica de Johnny acompanhou atentamente o seu crescimento enquanto estava tomando prednisona oral.

Os glicocorticóides em doses farmacológicas podem causar atrofia seletiva das fibras musculares de contração rápida, resultando em catabolismo e fraqueza dos músculos proximais (primariamente). Os glicocorticóides também determinam uma redistribuição característica da gordura, com perda periférica das reservas de gordura e obesidade central. Ocorre deposição

excessiva de gordura na nuca (giba de búfalo) e na face (face de lua cheia).

Ao considerar o potencial de efeitos adversos dos glicocorticóides, é importante compreender o conceito de população de alto risco. Nem todos os indivíduos tratados com glicocorticóides desenvolvem os mesmos efeitos adversos, visto que a genética e a variabilidade ambiental fazem com que diferentes indivíduos corram risco de apresentar seqüelas diferentes do tratamento. Assim, por exemplo, um paciente com diabetes limítrofe submetido a tratamento com glicocorticóides tende a desenvolver diabetes franco, ao passo que um paciente com reserva pancreática suficiente de células β pode não exibir esse efeito adverso. *Ao definir cuidadosamente os fatores de risco de um paciente, é freqüentemente possível prever a predisposição desse paciente aos efeitos adversos dos glicocorticóides*.

Suspensão do Tratamento com Glicocorticóides. Diversos problemas podem estar associados à interrupção da terapia crônica com glicocorticóides. Durante a terapia prolongada com níveis farmacológicos de glicocorticóides, os níveis plasmáticos elevados de glicocorticóides suprimem a liberação de ACTH pela adeno-hipófise e a do CRH pelo hipotálamo. Como o ACTH possui efeitos tróficos sobre o córtex supra-renal, a supressão da liberação do hormônio durante a terapia com glicocorticóides resulta em atrofia do córtex supra-renal. A interrupção abrupta da terapia com glicocorticóides pode precipitar **insuficiência supra-renal aguda**, visto que são necessários vários meses para a reativação do eixo hipotalâmico-hipofisário–supra-renal. Mesmo após restauração da secreção de ACTH, podem ser necessários vários outros meses para que o córtex supra-renal comece a secretar o cortisol em níveis fisiológicos. Além disso, a doença inflamatória subjacente para a qual foi instituída a terapia pode sofrer agravamento durante esse período, devido à desinibição do sistema imune. Por conseguinte, é inquestionável o fato de que *o tratamento crônico com glicocorticóides deve ser, sempre que possível, reduzido lentamente, com doses gradualmente decrescentes*. Essa redução lenta e gradual permite ao hipotálamo, à adeno-hipófise e ao córtex supra-renal reassumir gradualmente suas funções normais, evitando, assim, o desenvolvimento de insuficiência supra-renal e — espera-se —evitando também a exacerbação do distúrbio inflamatório subjacente.

No caso descrito na introdução deste capítulo, Johnny apresentou insuficiência supra-renal aguda em conseqüência da mudança abrupta da prednisona oral por um glicocorticóide inalado. De modo geral, as preparações inaladas fornecem cerca de 20% da dose aos pulmões, enquanto os outros 80% são deglutidos. Todavia, os glicocorticóides disponíveis em formulações inaladas (ver adiante) apresentam um metabolismo hepático de primeira passagem significativo, de modo que a porção deglutida é convertida em metabólitos inativos pelo fígado. Por conseguinte, a mudança abrupta de um glicocorticóide oral por uma formulação inalada causou insuficiência supra-renal aguda em Johnny. Quando foi novamente administrada a prednisona oral, foi possível reduzir a dose de modo lento e gradual e, após reativação do eixo hipotalâmico-hipofisário–supra-renal, utilizar apenas o glicocorticóide inalado.

Vias de Administração

Os diferentes métodos de fornecimento de fármacos permitem o aporte seletivo de glicocorticóides a um determinado tecido. O conceito importante é de que *é possível administrar glicocorticóides localmente em doses muitas vezes mais altas do que a concentração plasmática normal, enquanto se minimizam os efeitos adversos sistêmicos*. Alguns exemplos desses métodos incluem preparações inaladas, cutâneas e de depósito de glicocorticóides. A administração de glicocorticóides durante a gravidez fornece um exemplo de aporte seletivo, visto que a placenta pode distribuir metabolicamente os glicocorticóides entre a mãe e o feto (ver adiante).

Glicocorticóides Inalados. Os glicocorticóides inalados constituem a formulação de escolha no tratamento crônico da asma. Os glicocorticóides reduzem os sintomas da asma ao inibir as respostas inflamatórias das vias aéreas, sobretudo a inflamação mediada pelos eosinófilos. O mecanismo ou mecanismos exatos não são conhecidos, porém acredita-se que o processo envolva a inibição da liberação de citocinas e inibição subseqüente da cascata inflamatória (ver Cap. 46). Como a terapia sistêmica com glicocorticóides pode produzir numerosos efeitos adversos graves, foram envidados esforços para desenvolver glicocorticóides inalados com baixa biodisponibilidade oral, permitindo, assim, a administração de altas doses diretamente na mucosa das vias aéreas e, ao mesmo tempo, minimizando a dose sistêmica. A terapia com glicocorticóides inalados têm por objetivo maximizar a relação entre concentração tópica e concentração sistêmica de glicocorticóides. Essa via de administração torna os glicocorticóides mais seguros para uso prolongado, particularmente quando administrados a crianças.

Na atualidade, dispõe-se de pós microcristalinos e de inaladores dosimetrados de glicocorticóides, como **fluticasona**, **beclometasona**, **flunisolida** e **triancinolona** (Fig. 27.7), como formulações inaladas, permitindo o aporte de altas concentrações desses potentes glicocorticóides diretamente no epitélio pulmonar. A porção deglutida é absorvida na circulação porta e, dependendo do composto, hidroxilada pelo fígado a metabólitos inativos. Por exemplo, o metabolismo de primeira passagem significativo da fluticasona assegura uma biodisponibilidade sistêmica de menos de 1% do glicocorticóide deglutido. *Por conseguinte, os efeitos sistêmicos podem ser reduzidos pelo extenso metabolismo hepático de primeira passagem de certos agentes*. Embora a porção de glicocorticóide que chega aos pulmões seja finalmente absorvida na circulação sistêmica, a quantidade liberada na circulação sistêmica é menor que a de um glicocorticóide oral, como a prednisona. Como o glicocorticóide inalado alcança diretamente o órgão inflamado, em lugar de seguir pela circulação sistêmica, é necessária uma menor quantidade de glicocorticóide inalado para o controle da inflamação das vias aéreas, em comparação com os glicocorticóides orais.

Se um paciente tratado cronicamente com glicocorticóides sistêmicos tiver a sua medicação substituída por glicocorticóides inalados, é preciso ter cuidado para não interromper abruptamente as doses sistêmicas. Conforme já assinalado, é possível precipitar uma insuficiência supra-renal aguda através de uma súbita mudança de um tratamento sistêmico para um tratamento por via inalatória, que fornece uma dose sistêmica muito mais baixa de glicocorticóide. A insuficiência supra-renal aguda pode ameaçar a vida do paciente e deve ser tratada imediatamente com grandes doses de glicocorticóides intravenosos; por esse motivo, Johnny recebeu uma infusão intravenosa de hidroxicortisona no caso descrito no início do capítulo.

A **candidíase orofaríngea** é outra complicação potencial da terapia com glicocorticóides inalados, visto que alguma quantidade de glicocorticóide alcança diretamente a mucosa oral e faríngea. Isso resulta em imunossupressão local e permite a infecção por microrganismos oportunistas. Pode-se evitar a

candidíase orofaríngea através de colutório com antifúngico após cada administração de glicocorticóide aerossolizado.

Muitos pacientes com asma também apresentam sintomas de rinite alérgica. A administração intranasal de um análogo de glicocorticóide proporciona uma terapia efetiva para esses sintomas. O efeito obtido consiste em supressão local e profunda da resposta eosinofílica, sendo freqüentemente superior aos anti-histamínicos no tratamento da rinite alérgica.

Glicocorticóides Cutâneos. Dispõe-se de preparações de glicocorticóides tópicos para vários distúrbios dermatológicos, incluindo psoríase, líquen plano e dermatite atópica. A administração cutânea resulta em uma percentagem sistêmica extremamente baixa do glicocorticóide, permitindo obter concentrações locais muitas vezes maiores do que aquelas obtidas de modo seguro com administração sistêmica. O glicocorticóide administrado deve ser biologicamente ativo, visto que a pele tem pouca ou nenhuma enzima 11β-HSDI necessária para converter os pró-fármacos em compostos ativos. A hidrocortisona, a metilprednisolona e a dexametasona são esteróides efetivos para uso cutâneo.

Glicocorticóides de Depósito. As preparações intramusculares de depósito de análogos de glicocorticóides têm duração de ação de vários dias a semanas e podem constituir uma alternativa para os glicocorticóides orais administrados diariamente ou em dias alternados no tratamento das doenças inflamatórias. Embora as formulações de depósito possam reduzir a necessidade de administração oral diária, essas preparações raramente são utilizadas, visto que a dose não pode ser titulada com freqüência. Entretanto, são utilizadas preparações de depósito de metilprednisolona em suspensão em polietileno glicol para **administração intra-articular**. Essa abordagem pode estar indicada para processos inflamatórios restritos a articulações, como artrite reumatóide ou gota. A injeção intra-articular de glicocorticóides mostra-se útil nos episódios agudos de gota que não respondem à colchicina ou à indometacina. A injeção intra-articular e a injeção na bolsa exigem o uso de glicocorticóide ativo, visto que o tecido articular carece da enzima 11β-HSDI necessária para hidroxilar os 11-ceto glicocorticóides e, portanto, ativá-los.

Gravidez. A barreira placentária-materna fornece outro exemplo de alvo seletivo dos glicocorticóides. Durante a gravidez, a placenta separa metabolicamente o feto da mãe. Em conseqüência, a prednisona pode ser administrada à mãe durante a gravidez sem efeitos colaterais para o feto. O fígado materno ativa a prednisona a prednisolona, porém a 11β-HSD II placentária fetal é capaz de converter novamente a prednisolona em prednisona inativa. Como o fígado não funciona durante a vida fetal, o feto não é capaz de ativar a prednisona. *Por conseguinte, o uso do "pró-fármaco" prednisona durante a gravidez não resulta em fornecimento do glicocorticóide ativo ao feto.*

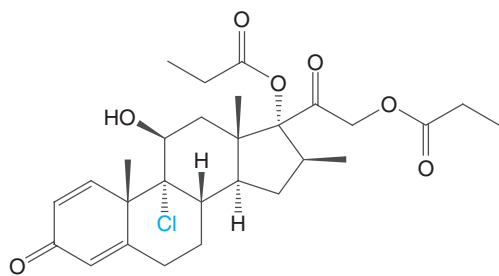
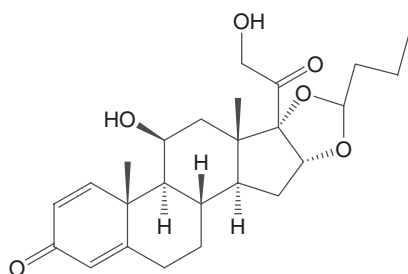
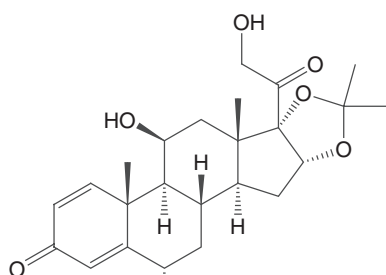
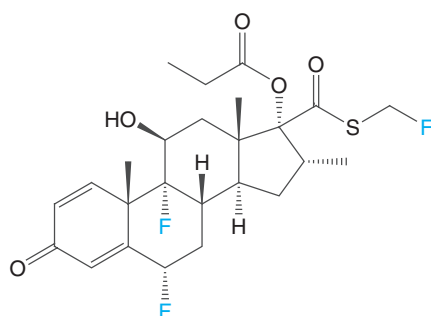
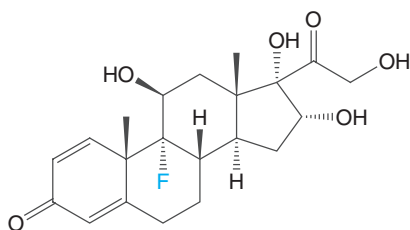
Os glicocorticóides também promovem o desenvolvimento pulmonar no feto. Quando a terapia com glicocorticóides está indicada para promover a maturação dos pulmões no feto, administra-se comumente dexametasona à mãe. A dexametaso-

Dipropionato de beclometasona

Budesonida

Flunisolida

Propionato de fluticasona

Triancinolona

Fig. 27.7 Estruturas dos glicocorticóides inalados comuns. Os glicocorticóides inalados são, em sua maioria, análogos halogenados do cortisol, que são agonistas glicocorticóides altamente potentes, com pouca atividade mineralocorticóide (os átomos de halogênio estão indicados em azul). Em virtude de sua alta potência, os glicocorticóides inalados, em baixas doses, inibem a resposta inflamatória local, que constitui um componente crítico da fisiopatologia da asma. Além disso, como vários desses compostos sofrem metabolismo de primeira passagem quase completo no fígado, a fração de glicocorticóide inalado que é inadvertidamente deglutida (80% da dose inalada) torna-se inativada, impedindo a sua biodisponibilidade sistêmica. A fração de glicocorticóide inalada que chega aos pulmões é finalmente absorvida na circulação sistêmica.

na é um substrato fraco da 11β-HSD II placentária e, por conseguinte, encontra-se presente em sua forma ativa na circulação fetal, onde estimula a maturação dos pulmões. A dose deve ser cuidadosamente titulada, visto que uma exposição excessiva ao glicocorticóide pode ter vários efeitos deletérios sobre o desenvolvimento fetal.

Inibidores da Síntese de Hormônios Adrenocorticais

Dispõe-se de diversos compostos para inibir a biossíntese de hormônios pelo córtex supra-renal. Embora esses fármacos exibam uma certa especificidade pelas enzimas supra-renais (Quadro 27.2), não é geralmente possível alterar a produção de um hormônio supra-renal isolado, independentemente dos outros. Como as enzimas necessárias para a síntese dos hormônios supra-renais são enzimas P450, o uso desses inibidores também está associado a uma toxicidade potencial das enzimas hepáticas P450. Em geral esses agentes podem ser divididos em fármacos que afetam as etapas iniciais e naqueles que afetam etapas mais avançadas da síntese de hormônios supra-renais. Os agentes que inibem as etapas iniciais possuem efeitos amplos, enquanto aqueles que afetam etapas posteriores exibem ações mais seletivas.

O mitotano, a aminoglutetimida e o cetoconazol inibem as etapas iniciais na síntese dos hormônios supra-renais. O **mitotano** é um análogo estrutural do DDT (um potente inseticida), que é tóxico para as mitocôndrias adrenocorticais. Apesar de ser utilizado com pouca freqüência, o mitotano pode estar indicado para supra-renalectomia clínica nos casos de doença de Cushing grave ou carcinoma adrenocortical. Os pacientes em uso de mitotano costumam desenvolver hipercolesterolemia, devido à inibição concomitante da colesterol oxidase pelo fármaco.

A **aminoglutetimida** inibe a enzima de clivagem da cadeia lateral. A aminoglutetimida também inibe a enzima aromatase, que é importante na conversão dos andrógenos em estrógenos. Em virtude de sua capacidade de inibir a aromatase, a aminoglutetimida está sendo investigada como terapia potencial para o câncer de mama (ver Cap. 28).

O **cetoconazol** é um agente antifúngico que atua através da inibição das enzimas P450 fúngicas (ver Cap. 36). Como as enzimas que medeiam a síntese de hormônios supra-renais e gonádicos também são membros da família de enzimas P450, o cetoconazol em altas doses também suprime a síntese de esteróides nesses órgãos. Esse fármaco inibe primariamente a 17,20-liase (que é importante na síntese de andrógenos supra-renais). O cetoconazol em altas doses também inibe a enzima de clivagem da cadeia lateral, a enzima que converte o colesterol em pregnenolona. Como a geração de pregnenolona é necessária para a síntese de todos os hormônios supra-renais, o cetoconazol em altas doses exerce efeitos amplamente inibitórios sobre a síntese de hormônios adrenocorticais.

A metirapona e o trilostano exercem efeitos mais específicos sobre a síntese dos hormônios supra-renais. A **metirapona** inibe a 11β-hidroxilação, resultando em comprometimento da síntese de cortisol (Fig. 27.2). Como o cortisol é o esteróide supra-renal responsável pela inibição da liberação de ACTH por retroalimentação, o tratamento com metirapona também resulta em desinibição da secreção de ACTH. Por conseguinte, a metirapona pode ser utilizada como teste de reserva do ACTH.

O **trilostano** é um inibidor reversível da 3β-hidroxiesteróide desidrogenase. A administração desse fármaco resulta em diminuição da síntese de aldosterona e de cortisol pelo córtex supra-renal.

Antagonistas dos Receptores de Glicocorticóides

A **mifepristona** (RU-486) é um antagonista dos receptores de progesterona, utilizado para induzir aborto precoce durante a gravidez (ver Cap. 28). Em concentrações mais altas, a mifepristona também bloqueia o receptor de glicocorticóides. Essa ação torna a mifepristona potencialmente útil para o tratamento dos níveis elevados de glicocorticóides potencialmente fatais, como os que ocorrem na síndrome de ACTH ectópico, embora a sua utilidade clínica para esse propósito ainda não tenha sido avaliada por completo.

MINERALOCORTICÓIDES

FISIOLOGIA

Síntese

A exemplo do cortisol, a **aldosterona** é um hormônio esteróide de 21 carbonos derivado do colesterol. As enzimas específicas para a síntese de aldosterona são expressas apenas na zona glomerulosa e reguladas pelo sistema de renina-angiotensina e pelo potássio.

Metabolismo

A aldosterona circulante liga-se com baixa afinidade à transcortina, à albumina e a uma proteína específica de ligação de mineralocorticóides. Cerca de 50 a 60% da aldosterona circulante estão ligados a proteínas de transporte, resultando em meia-vida de eliminação curta (20 minutos). A aldosterona administrada por via oral também possui um elevado metabolismo hepático

QUADRO 27.2 Locais de Ação e Vias Afetadas por Inibidores da Síntese dos Hormônios Supra-Renais

INIBIDOR	LOCAL DE AÇÃO	VIAS DE ESTEROIDOGÊNESE SUPRA-RENAL AFETADAS
Mitotano	Mitocôndria	Todas
Aminoglutetimida	Enzima de clivagem da cadeia lateral	Todas (a aromatase também é inibida no ovário)
Cetoconazol	Primariamente 17, 20-liase	Baixas concentrações: ↓ Síntese de andrógenos
		Altas concentrações: ↓ Síntese de todos os hormônios esteróides supra-renais e gonadais
Metirapona	11β-hidroxilase	Síntese de cortisol
Trilostano	3β-hidroxiesteróide desidrogenase	Síntese de cortisol e de aldosterona

de primeira passagem, e cerca de 75% do hormônio são metabolizados a uma forma inativa durante cada passagem pelo fígado. Por conseguinte, a aldosterona administrada por via oral não constitui uma terapia de reposição efetiva nos estados de insuficiência supra-renal.

Ações Fisiológicas

Os mineralocorticóides desempenham um importante papel na regulação da reabsorção de sódio nas glândulas sudoríparas e salivares, no cólon e no rim. Em cada um desses órgãos, a aldosterona circulante difunde-se através da membrana plasmática e liga-se a um **receptor de mineralocorticóides** citosólico (sinônimo de receptor de glicocorticóides Tipo I). A seguir, o complexo aldosterona:receptor de mineralocorticóides é transportado até o núcleo, onde se liga a elementos de resposta aos mineralocorticóides presentes em promotores gênicos específicos, exercendo, assim, uma supra-regulação ou infra-regulação da expressão gênica. Os estudos realizados também demonstraram ações não-genômicas rápidas da aldosterona, que podem ser mediadas pela ligação do hormônio a um receptor de aldosterona de superfície celular. O papel fisiológico desse segundo mecanismo de sinalização é atualmente desconhecido.

Uma importante função da aldosterona consiste em aumentar a expressão da **Na^+/K^+-ATPase** na membrana basolateral das células do néfron distal. O aumento da atividade da Na^+/K^+-ATPase aumenta secundariamente a reabsorção de sódio e a secreção de potássio através do epitélio luminal do néfron (ver Cap. 20). Em conseqüência, a aldosterona aumenta a retenção de sódio, a excreção de potássio e a excreção de H^+. A aldosterona, quando presente em quantidades excessivas, pode causar alcalose hipocalêmica, enquanto o hipoaldosteronismo pode provocar acidose hipercalêmica.

Embora a aldosterona tenha sido classicamente considerada um hormônio importante na homeostasia do sódio e na regulação do potássio, dados recentes também demonstraram que a aldosterona possui ações extra-renais nos tecidos cardiovasculares. Estudos realizados em animais demonstraram a ocorrência de **fibrose cardíaca mediada por aldosterona**, porém apenas no contexto de uma sobrecarga de sal. A fibrose parece constituir um processo reparador secundário à necrose inflamatória. É importante ressaltar que os antagonistas da ação da aldosterona no receptor de mineralocorticóides, como a espironolactona e a eplerenona, podem constituir agentes farmacológicos úteis na prevenção dessas ações cardíacas.

Regulação

A síntese de aldosterona é regulada por três sistemas: o sistema de renina-angiotensina–aldosterona, os níveis plasmáticos de potássio e o ACTH.

O **sistema de renina-angiotensina–aldosterona** é um regulador central do volume de líquido extracelular. A ocorrência de uma diminuição do volume de líquido extracelular reduz a pressão de perfusão na arteríola aferente do glomérulo renal, que atua como barorreceptor. Isso estimula as células justaglomerulares a secretar renina, uma protease que cliva o pró-hormônio angiotensinogênio em angiotensina I. A seguir, a angiotensina I é convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina, que é expressa em altas concentrações no endotélio capilar dos pulmões. A angiotensina II exerce efeitos pressores arteriolares diretos e estimula a síntese de aldosterona através de sua ligação a um receptor acoplado à proteína G nas células da zona glomerulosa do córtex supra-renal, ativando-o.

A **sobrecarga de potássio** aumenta a síntese de aldosterona, independentemente da atividade da renina. Como a atividade da aldosterona no néfron distal aumenta a excreção de potássio, esse mecanismo de controle desempenha um papel homeostático na regulação do equilíbrio do potássio.

Por fim, o **ACTH** estimula agudamente a síntese de aldosterona na zona glomerulosa. Entretanto, acredita-se que o ACTH só desempenhe um papel fisiológico mínimo na síntese de aldosterona. Ao contrário do cortisol, a aldosterona não regula negativamente a secreção de ACTH.

FISIOPATOLOGIA

Hipofunção da Aldosterona

A hipofunção da aldosterona (hipoaldosteronismo) pode resultar de uma diminuição primária na síntese ou na ação da aldosterona, ou de uma redução secundária nos reguladores da aldosterona, como a renina. Os casos de hipoaldosteronismo resultam, em sua maioria, de uma diminuição da síntese de aldosterona. A ocorrência de defeitos no gene que codifica a esteróide 21-hidroxilase, uma enzima necessária para a síntese tanto da aldosterona quanto dos glicocorticóides, provoca hiperplasia supra-renal congênita (discutida na seção sobre fisiopatologia dos andrógenos supra-renais) e causa perda de sal em conseqüência da deficiência de aldosterona. A **doença de Addison** ou insuficiência supra-renal primária resulta em hipoaldosteronismo em conseqüência da destruição da zona glomerulosa. Os casos de doença de Addison são, em sua maioria, causados por adrenalite auto-imune; outras causas incluem tuberculose e câncer metastático. Em cada um desses casos, a hipofunção da aldosterona pode resultar em perda de sal, hipercalemia e acidose. O hipoaldosteronismo também pode ocorrer em conseqüência de estados de produção diminuída de renina (o denominado *hipoaldosteronismo hiporreninêmico*, que é comum na insuficiência renal diabética), da resistência à ação da aldosterona em nível do receptor de mineralocorticóides ou de mutações inativadoras do canal de sódio epitelial (ENaC) regulado pela aldosterona no ducto coletor cortical do néfron.

Hiperfunção da Aldosterona

O **hiperaldosteronismo primário** resulta da produção excessiva de aldosterona pelo córtex supra-renal. As duas causas mais comuns consistem em hiperplasia supra-renal bilateral da zona glomerulosa e adenoma produtor de aldosterona. O aumento na síntese de aldosterona leva a um equilíbrio positivo do sódio, com conseqüente expansão do volume extracelular, supressão da atividade da renina plasmática, perda de potássio e hipocalemia e hipertensão.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

Agonistas dos Receptores de Mineralocorticóides

As condições fisiopatológicas que levam ao desenvolvimento de hipoaldosteronismo necessitam de reposição com doses fisiológicas de um mineralocorticóide. Não é possível administrar a aldosterona como agente terapêutico, visto que o fígado converte mais de 75% da aldosterona oral em metabólito inativo durante o metabolismo de primeira passagem. Em seu lugar, utiliza-se o análogo do cortisol, a **fludrocortisona**, que sofre metabolismo hepático de primeira passagem mínimo e que apresenta uma alta relação entre potência mineralocorticóide e glicocorticóide. Todos os

efeitos adversos da terapia com fludrocortisona estão relacionados com a capacidade desse fármaco de simular um estado de excesso de mineralocorticóides, incluindo hipertensão, hipocalemia e até mesmo insuficiência cardíaca. Para assegurar a administração de uma dose apropriada de fludrocortisona, é de suma importância monitorar rigorosamente os níveis séricos de potássio e a pressão arterial em todos os pacientes em uso desse fármaco.

Antagonistas dos Receptores de Mineralocorticóides

A **espironolactona** (também discutida nos Caps. 20 e 28) é um antagonista competitivo nos receptores de mineralocorticóides; todavia, o fármaco liga-se também aos receptores de andrógeno e de progesterona, inibindo-os. Estas últimas ações, que resultam em efeitos adversos, como ginecomastia nos homens, limitam a utilidade da espironolactona em alguns subgrupos de pacientes. A **eplerenona** é um antagonista do receptor de mineralocorticóides que se liga seletivamente ao receptor de mineralocorticóides; devido a essa seletividade, a eplerenona pode não apresentar os efeitos adversos indesejáveis da espironolactona. Tanto a espironolactona quanto a eplerenona podem ser utilizadas como agentes anti-hipertensivos, e ambas foram aprovadas para uso em pacientes com insuficiência cardíaca.

O antagonismo do receptor de mineralocorticóides pode resultar em hipercalemia significativa. Como tanto a espironolactona ou a eplerenona quanto um inibidor da enzima conversora de angiotensina (que também eleva os níveis plasmáticos de potássio) são prescritos a muitos pacientes com insuficiência cardíaca, é importante monitorar rigorosamente os níveis de potássio nesses pacientes.

ANDRÓGENOS SUPRA-RENAIS

FISIOLOGIA

Os esteróides sexuais produzidos pelo córtex supra-renal, primariamente a **desidroepiandrosterona** (DHEA), desempenham um papel incerto na fisiologia humana. A DHEA parece ser um pró-hormônio que é convertido em andrógenos mais potentes na periferia, primariamente testosterona. Os andrógenos adrenocorticais constituem uma importante fonte de testosterona nos indivíduos do sexo feminino; esses hormônios são necessários para o desenvolvimento dos pêlos axilares e púbicos por ocasião da puberdade na mulher, quando a secreção de andrógenos supra-renais é ativada (adrenarca).

FISIOPATOLOGIA

A **hiperplasia supra-renal congênita** (HSRC) e a **síndrome do ovário policístico** são duas doenças importantes relacionadas com a produção adrenocortical de andrógenos. A *hiperplasia supra-renal congênita* é um termo clínico que se refere a várias deficiências enzimáticas hereditárias no córtex supra-renal. Essas anormalidades provocam hirsutismo e virilização no sexo feminino em conseqüência da produção adrenocortical aumentada de andrógenos. A síndrome do ovário policístico, que é discutida no Cap. 28, pode ser causada por hiperplasia supra-renal congênita em um subgrupo de pacientes.

A forma mais comum de hiperplasia supra-renal congênita resulta de uma deficiência de **esteróide 21-hidroxilase**. A deficiência de 21-hidroxilase resulta na incapacidade das células adrenocorticais de sintetizar tanto a aldosterona quanto o cortisol (Fig. 27.8). Como o cortisol é o principal regulador por retroalimentação negativa da liberação de ACTH pela hipófise, a síntese diminuída de cortisol em decorrência da deficiência de 21-hidroxilase desinibe a liberação de ACTH. O aumento do ACTH restaura os níveis de cortisol, porém ocorre também desvio de compostos precursores para a via androgênica "não-bloqueada", resultando em maior produção de DHEA e de androstenediona. Subseqüentemente, o fígado converte esses compostos em testosterona. Na deficiência grave de 21-hidroxilase, pode-se observar um efeito virilizante sobre o feto feminino em desenvolvimento. Em conseqüência, os recém-nascidos do sexo feminino com deficiência de 21-hidroxilase apresentam tipicamente uma genitália externa masculinizada ou ambígua. Entretanto, no indivíduo do sexo masculino, o aumento dos andrógenos supra-renais pode ter pouco ou nenhum efeito fenotípico perceptível. Com efeito, os indivíduos do sexo masculino com deficiência de 21-hidroxilase costumam ser diagnosticados na lactância, durante uma crise aguda de perda de sal, que resulta da incapacidade de sintetizar a aldosterona. A deficiência leve de 21-hidroxilase pode manifestar-se posteriormente durante a vida na forma de hirsutismo, acne e oligomenorréia em mulheres jovens após a menarca.

O tratamento da hiperplasia supra-renal congênita visa à reposição de glicocorticóides para suprimir a liberação hipotalâmica e hipofisária excessiva de CRH e de ACTH, resultando em síntese diminuída de andrógenos supra-renais.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

Os andrógenos sintetizados pela glândula supra-renal podem ser considerados como pró-hormônios. Como ainda não foi descrito nenhum receptor específico para a DHEA ou a androstenediona, a atividade desses hormônios depende da conversão dos hormônios em testosterona e, subseqüentemente, em diidrotestosterona nos tecidos-alvo periféricos. Conforme discutido anteriormente, o excesso de andrógenos supra-renais pode produzir uma variedade de síndromes nas mulheres; a interrupção farmacológica da atividade androgênica excessiva é discutida no Cap. 28.

A DHEA ainda não foi aprovada pela FDA e costuma ser adquirida como fármaco de venda livre. Estudos transversais de populações demonstraram uma relação recíproca entre um declínio dos níveis de DHEA relacionado com a idade e o risco de doença cardiovascular e câncer. A terapia de reposição com DHEA pode estar indicada para casos de doença de Addison em que existe uma verdadeira deficiência de DHEA. Alguns estudos relataram uma diminuição dos níveis de DHEA na síndrome de fadiga crônica; entretanto, um estudo clínico recente de grande porte não demonstrou nenhum benefício da DHEA em homens e mulheres idosos com baixos níveis circulantes de DHEA.

A DHEA exógena pode ser convertida em testosterona pelo fígado. Em conseqüência, a DHEA é comumente utilizada de modo abusivo pelos efeitos anabólicos.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

A aldosterona, o cortisol e os andrógenos supra-renais regulam muitos aspectos da homeostasia básica. A aldosterona regula o volume de líquido extracelular ao promover a reabsorção de sódio e a retenção de líquido. O cortisol regula diversos processos fisiológicos, incluindo a homeostasia da energia e as respostas inflamatórias. O papel fisiológico dos andrógenos supra-renais não é conhecido, porém os estados fisiopatológicos que provocam aumento na síntese de andrógenos

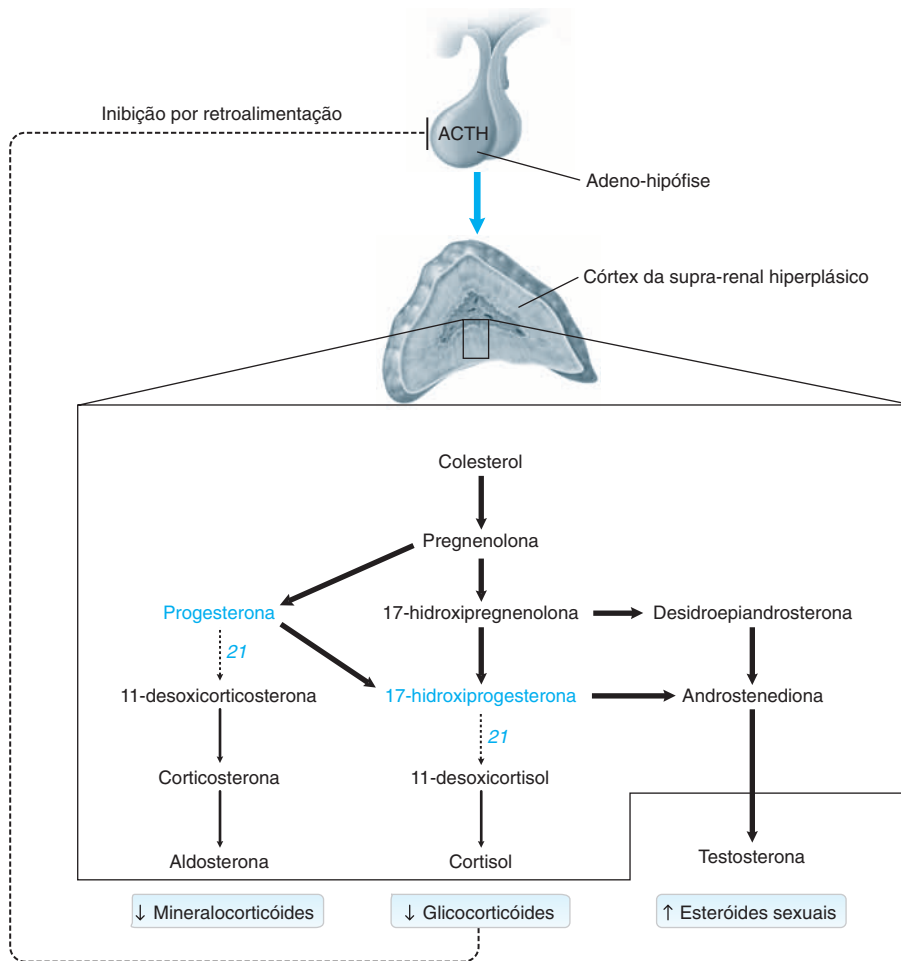



Fig. 27.8 Hiperplasia supra-renal congênita. A deficiência da esteróide 21-hidroxilase, que constitui a causa mais comum de hiperplasia supra-renal congênita, resulta em comprometimento da biossíntese de aldosterona e cortisol (*linhas tracejadas*). Por conseguinte, a síntese de hormônios esteróides no córtex supra-renal é desviada para a produção aumentada de esteróides sexuais (*linhas espessas*). A ausência de produção de cortisol diminui a retroalimentação negativa sobre as células corticotrópicas da adeno-hipófise (*linha tracejada*), causando aumento da liberação de ACTH (*seta espessa em azul*). Os níveis elevados de ACTH induzem hiperplasia supra-renal e estimulam ainda mais a síntese de esteróides sexuais. Essa via pode ser interrompida pela administração de cortisol exógeno. A enzima deficiente aparece como número: 21, esteróide 21-hidroxilase.

supra-renais possuem efeitos masculinizantes significativos nas mulheres. Hoje em dia, os antagonistas da aldosterona são utilizados como diuréticos, e evidências recentes em modelos animais sustentam que esses agentes desempenham um papel adicional na prevenção da fibrose cardíaca. Para esse propósito, antagonistas específicos do receptor de aldosterona podem passar a constituir uma terapia importante para doenças cardiovasculares. A farmacologia dos glicocorticóides é um campo imenso, principalmente pelo fato de os glicocorticóides serem utilizados para suprimir a inflamação em inúmeros estados mórbidos. O uso crônico de glicocorticóides está associado a numerosos efeitos adversos previsíveis, e a pesquisa futura nessa área deverá procurar minimizar os efeitos adversos da terapia com glicocorticóides, mantendo suas ações antiinflamatórias. Esses esforços devem incluir o desenvolvimento de agonistas e antagonistas dos glicocorticóides seletivos (análogos aos moduladores seletivos dos receptores de estrógeno), bem como maior aprimoramento dos métodos de liberação de fármacos. É necessário estudar mais extensamente a farmacologia dos andrógenos supra-renais para determinar as indicações — se houver alguma — da terapia com DHEA.

■ *Leituras Sugeridas*

Barnes PJ. Corticosteroids: the drugs to beat. *Eur J Pharmacol* 2006;533:2–14. (*Revisão da farmacologia dos glicocorticóides, com ênfase especial nos esteróides inalados.*)

Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005;46:1227–1235. (*Mecanismos moleculares da ação dos mineralocorticóides, inclusive efeitos cardiovasculares.*)

Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med* 2006;355:1647–1659. (*Ensaio clínico amplo, recente sobre DHEA.*)

Salvatori R. Adrenal insufficiency. *JAMA* 2005;294:2481–2488. (*Fisiopatologia e tratamento da insuficiência supra-renal.*)

Sapolsky R. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Rev* 2000;21:55–89. (*Discussão detalhada das inúmeras funções dos glicocorticóides nas respostas ao estresse.*)

Stellato C. Post-transcriptional and nongenomic effects of glucocorticoids. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:255–263. (*Detalhes de avanços recentes na sinalização dos glicocorticóides.*)

Williams JS, Williams GH. 50th anniversary of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2364–2372. (*Revisão do histórico dos mineralocorticóides.*)

Resumo Farmacológico — Capítulo 27 Farmacologia da Glândula Supra-Renal

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
AGONISTAS DOS RECEPTORES DE GLICOCORTICÓIDES ***Mecanismo — Simulam a função do cortisol, atuando como agonistas no receptor de glicocorticóides***				
Prednisona Prednisolona Metilprednisolona Dexametasona Hidrocortisona Fluticasona Beclometasona Flunisolida Triancinolona Budesonida	Distúrbios inflamatórios em muitos órgãos diferentes Doenças auto-imunes Terapia de reposição para a insuficiência supra-renal primária e secundária (hidrocortisona)	*Imunossupressão, cataratas, hiperglicemia, hipercortisolismo, depressão, euforia, osteoporose, retardo do crescimento em crianças, atrofia muscular* Comprometimento da cicatrização de feridas, hipertensão, retenção de líquido Os glicocorticóides inalados também podem causar candidíase orofaríngea e disfonia Os glicocorticóides tópicos também podem causar atrofia da pele	Infecção fúngica sistêmica	Ver Quadro 27.1 para a potência relativa e a duração de ação dos fármacos individuais A terapia farmacológica com glicocorticóides não corrige a etiologia da doença subjacente, porém limita os efeitos da inflamação O tratamento crônico com glicocorticóides deve ser reduzido lenta e gradativamente; a interrupção abrupta de glicocorticóides sistêmicos pode resultar em insuficiência supra-renal aguda As formulações intranasais e inaladas reduzem acentuadamente os efeitos adversos sistêmicos; não se deve substituir abruptamente os glicocorticóides orais em altas doses por formulações inaladas A atividade intrínseca de um glicocorticóide é particularmente importante para fármacos de administração tópica, visto que a pele não possui quantidades apreciáveis de 11β-HSDI Os glicocorticóides com maior potência antiinflamatória apresentam tipicamente maior duração de ação Os glicocorticóides inalados incluem fluticasona, beclometasona, flunisolida, triancinolona e budesonida
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE GLICOCORTICÓIDES ***Mecanismo — Antagonista competitivo da ação do cortisol no receptor de glicocorticóides***				
Mifepristona (RU-486)	Aborto (até o dia 49 da gravidez)	*Prolongamento do tempo de sangramento, infecções bacterianas, sepse* Náusea, vômitos, diarréia, cólicas, sangramento vaginal anormal, cefaléia	Insuficiência supra-renal crônica Gravidez ectópica Distúrbios hemorrágicos Terapia de anticoagulação Porfirias hereditárias Dispositivo intra-uterino Massa de anexos não diagnosticada	A mifepristona é um antagonista do receptor da progesterona utilizado para indução de aborto no início da gravidez; em concentrações mais altas, a mifepristona também bloqueia o receptor de glicocorticóides; esta última ação pode, potencialmente, tornar a mifepristona útil no tratamento dos níveis de glicocorticóides elevados e potencialmente fatais, como os que ocorrem na síndrome de ACTH ectópico
INIBIDORES DA SÍNTESE DE GLICOCORTICÓIDES ***Mecanismo — Inibem várias etapas na biossíntese dos hormônios glicocorticóides***				
Mitotano	Supra-renalectomia clínica em casos de síndrome de Cushing grave ou carcinoma adrenocortical	*Distúrbio visual, cistite hemorrágica* Hipercolesterolemia, sonolência, náusea, depressão	Vacina com rotavírus vivo	Análogo estrutural do DDT, tóxico para as mitocôndrias adrenocorticais A hipercolesterolemia pode resultar da inibição da colesterol oxidase
Aminoglutetimida	Síndrome de Cushing	*Insuficiência de cortisol, agranulocitose, leucopenia, neutropenia, pancitopenia* Prurido, náusea, hipotensão, sonolência	Hipersensibilidade à glutetimida ou aminoglutetimida	A aminoglutetimida inibe a enzima de clivagem da cadeia lateral, bem como a aromatase, que é importante na conversão dos andrógenos em estrógenos; o seu potencial terapêutico para o câncer de mama está em fase de pesquisa

Metirapona	Avaliação diagnóstica do eixo hipotalâmico-hipofisário–supra-renal Síndrome de Cushing	*Insuficiência de cortisol* Hipertensão	Insuficiência do córtex supra-renal	Inibe a 11β-hidroxilação, resultando em comprometimento da síntese de cortisol O tratamento com metirapona também resulta em desinibição da secreção de ACTH; por conseguinte, a metirapona pode ser administrada para avaliar a reserva de ACTH
Trilostano	Síndrome de Cushing Aldosteronismo	*Crise addisoniana* Hipotensão postural, hipoglicemia, diarréia, náusea	Insuficiência do córtex supra-renal Disfunção renal ou hepática	O trilostano é um inibidor reversível da 3β-hidroxiesteróide desidrogenase que diminui a produção de aldosterona e de cortisol no córtex supra-renal
Cetoconazol	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 34			
AGONISTAS DOS RECEPTORES DE MINERALOCORTICÓIDES ***Mecanismo — Agonista no receptor de mineralocorticóides***				
Fludrocortisona	Hipoaldosteronismo	*Hipertensão, hipocalemia, insuficiência cardíaca, tromboflebite, hipercortisolismo secundário, aumento da pressão intracraniana* Edema, comprometimento da cicatrização de feridas, exantema, miopatia, hiperglicemia, irregularidades menstruais	Infecção fúngica sistêmica	Os efeitos adversos da terapia com fludrocortisona estão relacionados com a capacidade do fármaco de simular um estado de excesso de mineralocorticóides, incluindo hipertensão, hipocalemia e insuficiência cardíaca; é necessário monitorizar rigorosamente os níveis séricos de potássio e a pressão arterial
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE MINERALOCORTICÓIDES ***Mecanismo — Antagonistas competitivos da ação da aldosterona no receptor de mineralocorticóides***				
Espironolactona **Eplerenona**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 20			
ESTERÓIDE SEXUAL SUPRA-RENAL ***Mecanismo — A DHEA é um pró-hormônio que é convertido em testosterona na periferia***				
Desidroepiandrosterona (DHEA)	Hipoaldosteronismo Síndrome de fadiga crônica (benefícios incertos)	Acne, hepatite, hirsutismo, androgenização	Câncer de mama, ovário ou próstata	Pode ser utilizada como terapia de reposição para casos de doença de Addison com deficiência documentada de DHEA; a sua eficácia clínica no tratamento da síndrome de fadiga crônica está em fase de pesquisa; a DHEA costuma ser utilizada de modo abusivo pelos seus efeitos anabólicos

28

Farmacologia da Reprodução

Ehrin J. Armstrong e Robert L. Barbieri

Introdução
Caso
Fisiologia dos Hormônios da Reprodução
Síntese de Progestinas, Andrógenos e Estrógenos
Ação e Metabolismo Hormonais
Eixo Hipotalâmico-Hipofisário–Reprodução
Integração do Controle Endócrino: O Ciclo Menstrual
Fisiopatologia
Ruptura do Eixo Hipotalâmico-Hipofisário–Reprodução
Crescimento Inapropriado de Tecidos Dependentes de Hormônio
Secreção Diminuída de Estrógenos ou Andrógenos
Classes e Agentes Farmacológicos
Inibidores dos Hormônios Gonadais
Inibidores da Síntese
Antagonistas dos Receptores
Hormônios e Análogos Hormonais: Contracepção
Contracepção com Associações de Estrógeno-Progestina
Contracepção só com Progestinas
Contracepção de Emergência (da Manhã Seguinte)
Contracepção Masculina
Hormônios e Análogos Hormonais: Reposição
Estrógenos e Progestinas
Andrógenos
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Este capítulo trata da farmacologia endócrina relacionada com o trato reprodutor tanto masculino quanto feminino. Apesar das diferenças existentes nos perfis hormonais dos homens e das mulheres, tanto os andrógenos quanto os estrógenos estão sob o controle das gonadotropinas adeno-hipofisárias, o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH), e são regulados, em última análise, pela liberação hipotalâmica do hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH). Os padrões hormonais femininos são, quanto à sua temporalidade, mais complexos e cíclicos do que os padrões masculinos: o controle hormonal do ciclo menstrual é um exemplo ilustrativo de como os hormônios sexuais estão integrados em um complexo sistema fisiológico. A compreensão do ciclo menstrual também proporciona uma base para entender a farmacologia da contracepção. Diversas doenças são tratadas farmacologicamente através de modificação da atividade dos hormônios da reprodução, incluindo desde infertilidade e endometriose até câncer de mama e de próstata. Os conceitos-chave neste capítulo incluem: (1) as interações entre estrógeno e hipófise; (2) os efeitos da freqüência de liberação do GnRH sobre a liberação das gonadotropinas; (3) a seletividade tecidual dos agonistas e dos antagonistas dos receptores de estrógeno; e (4) as diversas estratégias empregadas para antagonizar os efeitos dos hormônios sexuais endógenos, desde a supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário–reprodução até antagonismo no receptor-alvo tecidual. Em virtude de seu papel histórico na prevenção da osteoporose, a terapia de reposição com estrógeno é discutida tanto aqui quanto no Cap. 30. A terapia de reposição androgênica é discutida no final do capítulo.

■ Caso

Amy J percebeu pela primeira vez que os cabelos estavam ficando mais finos durante a adolescência. Apesar da ocorrência de uma certa queda dos cabelos, a Srta. J constata, por outro lado, um crescimento excessivo de pêlos no rosto; algumas vezes, é até mesmo obrigada a se barbear para retirar pêlos inconvenientes. Aos 24 anos, procura o médico e queixa-se do problema relacionado com o excesso de pêlos, bem como de seu ciclo menstrual irregular. Através da anamnese, o médico descobre que o maior intervalo de tempo entre os ciclos menstruais tem sido de 6 meses, enquanto o mais curto é de 22 dias. Quando a Srta. J menstrua, o fluxo é intenso e dura mais do que a média anterior de 5 dias. O crescimento anormal de pêlos no rosto, nos membros, no abdome e nas mamas começou em torno dos 15 anos. A Srta. J também relata que está com peso acima do normal desde a faculdade, embora no ginásio fosse muito ativa, jogando futebol e hóquei de campo e nadando. O médico solicita a realização de vários testes, e os resultados revelam níveis ligeiramente elevados de testosterona livre e total e aumento da relação entre os níveis plasmáticos de LH e de FSH.

Com base nesses achados, o médico diagnostica que a Srta. J provavelmente apresenta um distúrbio denominado síndrome do ovário policístico (SOPC). Recomenda o uso de anticoncepcionais orais de combinação para regularizar o ciclo menstrual. Prescreve também espironolactona para reduzir os problemas relacionados com o crescimento de pêlos e a calvície.

QUESTÕES

- **1.** Qual a ligação fisiopatológica entre o crescimento excessivo de pêlos e a infertilidade na síndrome do ovário policístico?
- **2.** De que maneira os anticoncepcionais orais atuam e como poderiam ajudar a regular os ciclos menstruais da Srta. J?
- **3.** Por que a espironolactona foi prescrita para reduzir o problema do excesso de pêlos da Srta. J?

FISIOLOGIA DOS HORMÔNIOS DA REPRODUÇÃO

SÍNTESE DE PROGESTINAS, ANDRÓGENOS E ESTRÓGENOS

Existe uma estreita interligação na síntese de progestinas, andrógenos e estrógenos. Todos os três grupos consistem em hormônios esteróides que derivam do metabolismo do colesterol. A síntese desses hormônios assemelha-se àquela dos hormônios sexuais da supra-renal, que é discutida no Cap. 27.

A terminologia *"progestinas"*, *"andrógenos"* e *"estrógenos"* refere-se mais a um grupo de hormônios relacionados do que a uma determinada molécula em cada grupo (Fig. 28.1). As **progestinas** consistem em **progesterona**—um precursor comum da síntese de testosterona e de estrógeno (ver também Fig. 27.2) — e em certo número de derivados da progesterona sinteticamente alterados, utilizados para fins terapêuticos. Em geral, as progestinas exercem efeitos antiproliferativos sobre o endométrio feminino, promovendo mais a secreção do que a proliferação do revestimento endometrial (ver adiante). A progesterona também é necessária para a manutenção da gravidez. Os **andrógenos**, todos eles com propriedades masculinizantes, incluem a desidroepiandrosterona (DHEA), a androstenediona, a **testosterona** e a **diidrotestosterona** (**DHT**); entre os andrógenos, a testosterona é considerada o andrógeno circulante clássico, enquanto a DHT é o andrógeno intracelular clássico. Os andrógenos são necessários para a transformação em um fenótipo masculino durante o desenvolvimento, bem como para a maturação sexual masculina. Os **estrógenos** referem-se a diversas substâncias que compartilham uma atividade feminizante comum. O **17β-estradiol** é o estrógeno de ocorrência natural mais potente, enquanto a estrona e o estriol são menos potentes.

Observe que *todos os estrógenos derivam da aromatização de andrógenos precursores* (Fig. 28.1). O ovário e a placenta sintetizam mais ativamente a enzima **aromatase**, que converte os andrógenos em estrógenos, entretanto, outros tecidos não-reprodutores, como o tecido adiposo, os neurônios hipotalâmicos e o músculo, também podem aromatizar os andrógenos a estrógeno. Depois da menopausa, a maior parte do estrógeno circulante deriva do tecido adiposo, que também constitui a principal fonte de estrógenos circulantes nos homens.

AÇÃO E METABOLISMO HORMONAIS

As progestinas, os andrógenos e os estrógenos são hormônios que se ligam a uma superfamília relacionada de receptores hormonais nucleares; os glicocorticóides, os mineralocorticóides, a vitamina D e o hormônio tireoidiano ligam-se também à mesma superfamília de receptores. Uma vez sintetizados, esses hormônios difundem-se no plasma, onde se ligam firmemente a proteínas carreadoras, como a globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG) e a albumina. Apenas a fração não-ligada do hormônio é capaz de difundir-se nas células e de ligar-se a um receptor intracelular. É interessante assinalar que *a testosterona é essencialmente um pró-hormônio*. A testosterona liga-se ao receptor de andrógeno, porém apenas com afinidade modesta. Em conseqüência, a testosterona possui atividade androgênica apenas moderada. Na verdade, a testosterona é convertida nos tecidos-alvo em **diidrotestosterona**, mais ativa (Fig. 28.2), cuja afinidade de ligação ao receptor de andrógeno é dez vezes maior que a da testosterona. A formação da diidrotestosterona a partir da testosterona é catalisada pela enzima **5α-redutase**. Existem pelo menos dois subtipos de 5α-redutase. A expressão tecidual diferencial dessas enzimas proporciona alguma especificidade farmacológica para os inibidores da 5α-redutase. A importância da diidrotestosterona como andrógeno mais ativo é ressaltada em indivíduos com deficiências hereditárias da 5α-redutase. Os indivíduos do sexo masculino que carecem dessa enzima são fenotipicamente femininos, visto que são incapazes de converter a testosterona em diidrotestosterona e, portanto, incapazes de ativar um programa de diferenciação masculina durante o seu desenvolvimento.

Embora existam receptores separados de progesterona, de andrógenos e de estrógenos, não há uma seletividade completa quanto à ação, em virtude da estreita semelhança estrutural entre os hormônios. Os receptores de progesterona e os receptores de andrógenos derivam, provavelmente, de um único receptor ancestral. As progestinas exibem, em sua maioria, uma reatividade cruzada significativa com os receptores de andrógenos, e a administração prolongada de progestinas provoca um efeito androgênico (**virilização** ou desenvolvimento de características masculinas). A maioria das progestinas sintéticas utilizadas para contracepção e a terapia de reposição hormonal foram modificadas para minimizar seus efeitos androgênicos.

O **receptor de estrógeno** (ER) é o mais estudado dos receptores de hormônios sexuais e serve de exemplo para todos os três tipos de receptores. Como as progestinas, os andrógenos e os estrógenos são hormônios esteróides lipofílicos, a fração do hormônio que permanece não-ligada às proteínas plasmáticas pode sofrer livre difusão através da membrana plasmática, penetrando no citosol das células. Uma vez no interior da célula, o ligante hormonal liga-se a seu receptor intracelular específico, que sofre dimerização subseqüente. Por exemplo, a associação do estrógeno com o receptor de estrógeno induz a dimerização de dois complexos de estrógeno-receptor de estrógeno, e o dímero liga-se, em seguida, a **elementos de resposta aos estrógenos** (ERE) em regiões promotoras do DNA. Essa ligação aos ERE, juntamente com o recrutamento de co-ativadores ou co-repressores, aumenta ou inibe a transcrição de genes específicos e, portanto, produz os efeitos fisiológicos do hormônio. O estrógeno também pode emitir sinais através de receptores ligados à membrana, e os efeitos fisiológicos dessa via alternativa de sinalização constituem uma área de pesquisa ativa.

Existem dois subtipos de receptores de estrógeno — ERα e ERβ. Além disso, sabe-se atualmente que muitas das ações dos receptores de estrógeno envolvem uma associação do receptor com outros co-fatores da transcrição, isto é, a dimerização do receptor de estrógeno e a ligação subseqüente do dímero a ERE não são suficientes para explicar as ações complexas e variadas dos estrógenos em diferentes tecidos. *Os fatores de transcrição específicos que são recrutados pelo receptor de estrógeno parecem depender dos tecidos e dos ligantes e, provavelmente, são responsáveis por parte da especificidade alvo de ação dos estrógenos*. Embora os subtipos e as associações moleculares dos receptores de andrógenos e de progesterona

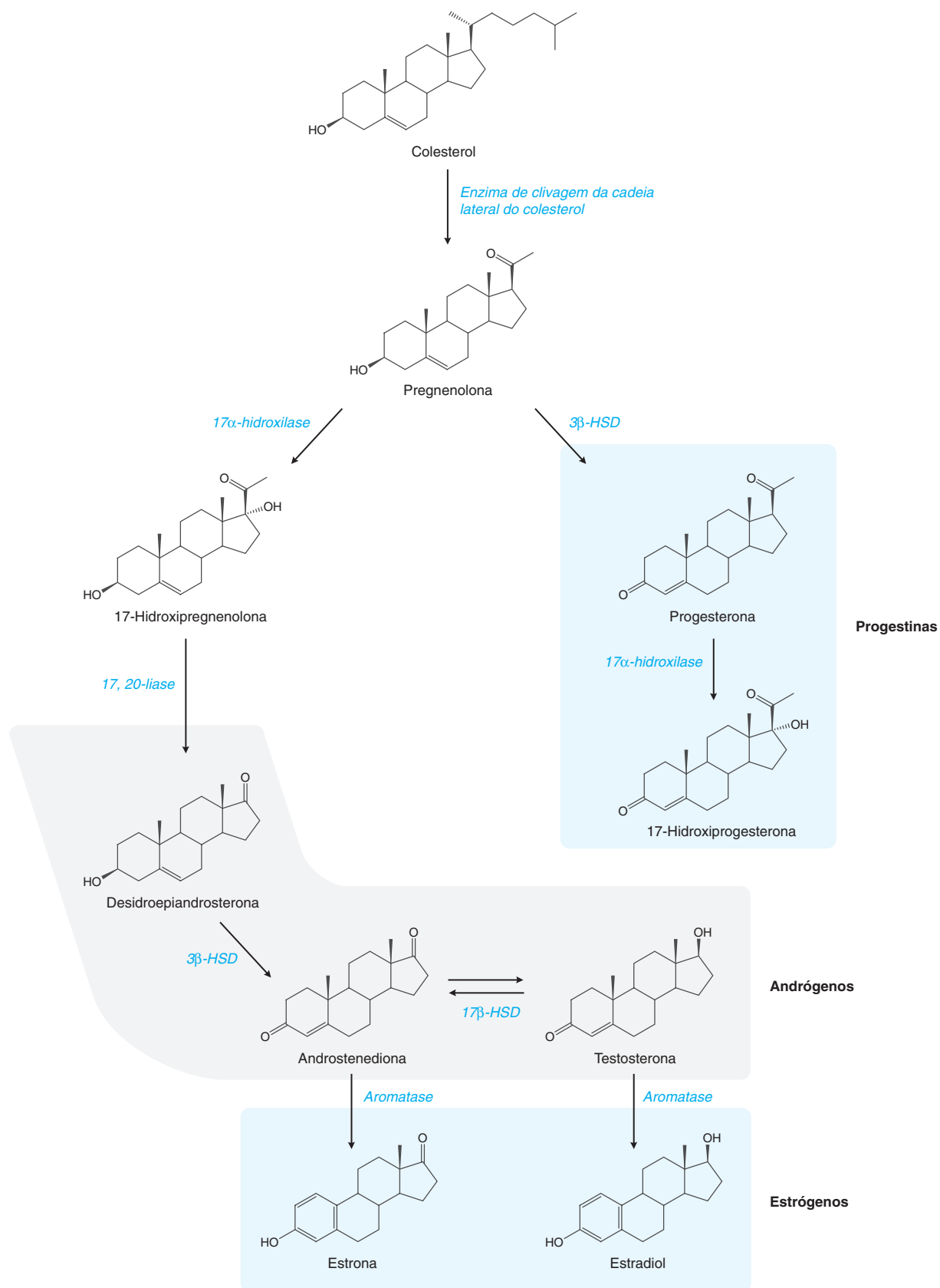



Fig. 28.1 Síntese de progestinas, andrógenos e estrógenos. As progestinas, os andrógenos e os estrógenos são hormônios esteróides derivados do colesterol. As principais progestinas incluem a progesterona e a 17α-hidroxiprogesterona. Os andrógenos incluem a desidroepiandrosterona (DHEA), a androstenediona e a testosterona. Os estrógenos incluem a estrona e o estradiol. Os estrógenos são formas aromatizadas de seus andrógenos conjugados: a androstenediona é aromatizada a estrona, enquanto a testosterona é aromatizada a estradiol. Tanto o estradiol quanto a estrona são metabolizados a estriol, um estrógeno fraco (*não indicado*). Algumas das relações precursor–produto entre os hormônios foram omitidas para maior clareza (ver Fig. 27.2). HSD, hidroxiesteróide desidrogenase.

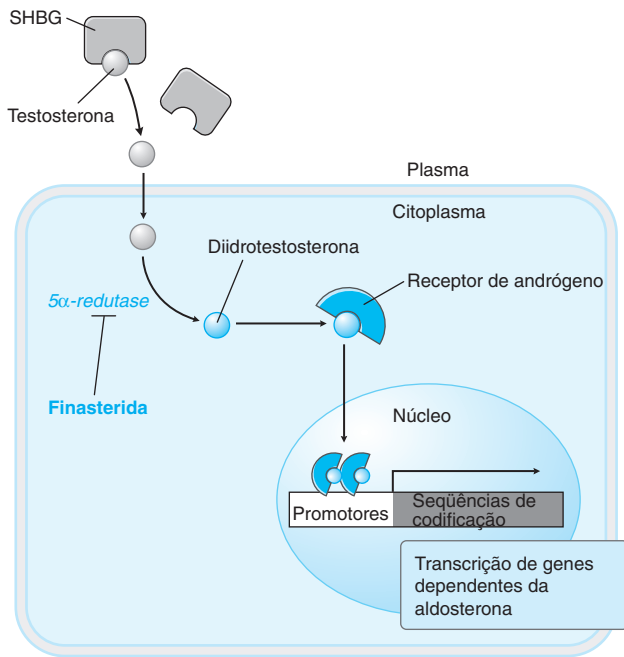



Fig. 28.2 Conversão periférica da testosterona. A testosterona circula no plasma ligada à globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG) e/ou à albumina (*não indicada*). A testosterona livre difunde-se através da membrana plasmática das células para o citosol. Nos tecidos-alvo, a enzima 5α-redutase converte a testosterona em diidrotestosterona, que possui atividade androgênica aumentada em comparação com a testosterona. A diidrotestosterona liga-se com alta afinidade ao receptor de andrógeno, formando um complexo que é transportado até o núcleo. Os homodímeros de diidrotestosterona e receptor de andrógeno dão início à transcrição dos genes dependentes de testosterona. A finasterida, um fármaco utilizado no tratamento da hipertrofia prostática benigna e da queda de cabelo de padrão masculino, inibe a enzima 5α-redutase.

Fig. 28.3 Eixo hipotalâmico-hipofisário–reprodução. O hipotálamo secreta o hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH) no sistema porta hipotalâmico-hipofisário de acordo com um padrão pulsátil. O GnRH estimula as células gonadotrópicas da adeno-hipófise a sintetizar e liberar o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH). Esses dois hormônios, conhecidos como *gonadotropinas*, promovem a síntese ovariana e testicular de estrógeno e testosterona, respectivamente. O estrógeno e a testosterona inibem a liberação do GnRH, do LH e do FSH. Dependendo da fase do ciclo menstrual, da concentração de estrógeno no plasma e da taxa de aumento da concentração plasmática de estrógeno, este hormônio também pode estimular a liberação hipofisária de gonadotropinas (por exemplo, por ocasião da ovulação). Tanto os ovários quanto os testículos secretam a inibina, que inibe seletivamente a secreção de FSH, e a activina, que promove seletivamente a secreção de FSH.

não tenham sido estudados de modo tão pormenorizado quanto os do receptor de estrógeno, é provável que existam as mesmas complexidades para esses receptores. O reconhecimento de que a ligação diferencial de fatores de transcrição modulares a ER pode alterar os efeitos estrogênicos provavelmente deverá constituir uma nova área de pesquisa farmacológica num futuro próximo, visto que os pesquisadores farmacêuticos continuam desenvolvendo agonistas e antagonistas dos receptores com ações seletivas em tecidos específicos. Os moduladores seletivos dos receptores de estrógeno (MSRE, ver adiante) são os primeiros fármacos a tirar proveito da seletividade tecidual da função dos receptores de hormônios sexuais.

EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO–REPRODUÇÃO

Um eixo hipotalâmico-hipofisário–gonadal comum regula a síntese dos hormônios sexuais. O hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH) encontra-se no topo dessa hierarquia de três níveis. O hipotálamo secreta o GnRH em pulsos (Fig. 28.3). O GnRH segue o seu percurso pelo sistema porta hipotalâmico-hipofisário para estimular as células gonadotrópicas da adeno-hipófise. A estimulação das células gonadotrópicas através de um receptor de superfície celular acoplado à proteína G aumenta a síntese e a secreção de LH e de FSH que, em seu conjunto, são designados como *gonadotropinas*.

Embora um tipo celular produza tanto o LH quanto o FSH, a síntese e a liberação desses dois hormônios são controladas de modo independente. As pesquisas atuais sugerem que a taxa de secreção do GnRH pode modificar preferencialmente o padrão de secreção de LH e de FSH. A secreção pulsátil do GnRH é crítica para o funcionamento apropriado do eixo hipotalâmico-hipofisário–reprodução. *Quando o GnRH é administrado de modo contínuo, a liberação de LH e de FSH pelos gonadótrofos é suprimida, mais do que estimulada*. Esse efeito possui uma importante conseqüência farmacológica, visto que a administração pulsátil de GnRH exógeno estimula a liberação de gonadotropinas, enquanto a sua administração contínua inibe a liberação de LH e de FSH e, portanto, bloqueia a função das células-alvo.

O LH e o FSH exercem efeitos análogos, porém um tanto diferentes, nos indivíduos do sexo masculino e feminino. No indivíduo do sexo masculino, as células-alvo pertinentes são as células de **Leydig** e de **Sertoli** do testículo, enquanto as células da **teca** e da **granulosa** do ovário medeiam a função das gonadotropinas no sexo feminino (Fig. 28.4). Em ambos os casos, um sistema constituído por duas células é coordenado para mediar as ações dos hormônios sexuais. No homem, o LH estimula as células de Leydig do testículo a aumentar a síntese de testosterona que, a seguir, difunde-se para as células de Ser-

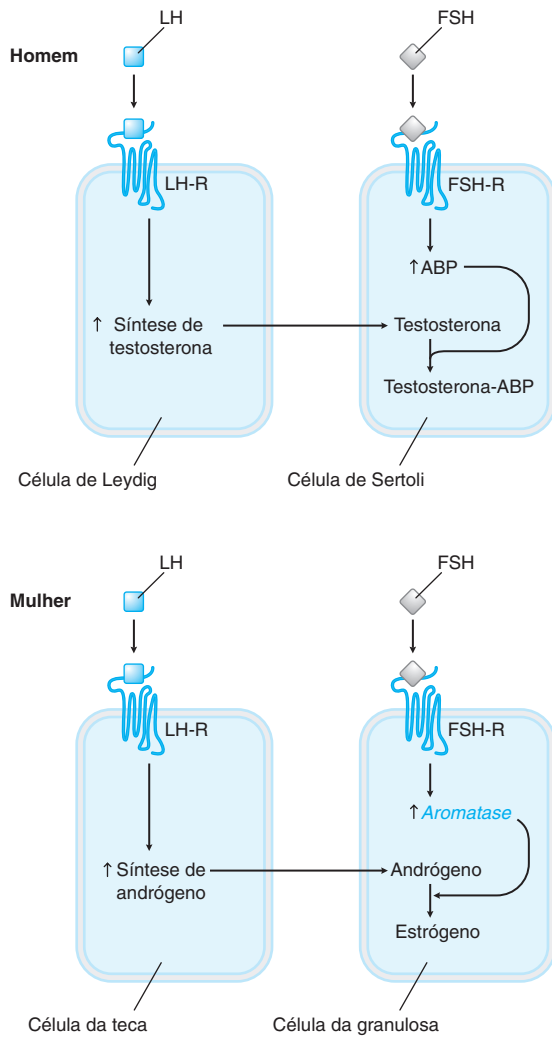



Fig. 28.4 Sistemas de duas células para a ação dos hormônios gonadais. No **homem**, a ligação do hormônio luteinizante (LH) ao receptor de LH (LH-R) ativa a síntese de testosterona nas células de Leydig. A seguir, a testosterona difunde-se nas células de Sertoli adjacentes, onde a ligação do hormônio folículo-estimulante (FSH) a seu receptor (FSH-R) aumenta os níveis da proteína de ligação de andrógenos (ABP). A ABP estabiliza as concentrações elevadas de testosterona que, juntamente com outras proteínas induzidas pelo FSH e sintetizadas nas células de Sertoli, promovem a espermatogênese do epitélio germinativo adjacente (*não ilustrado*). Na **mulher**, o LH atua de modo análogo, promovendo a síntese de andrógeno (androstenediona) nas células da teca. A seguir, o andrógeno difunde-se nas células da granulosa adjacentes, onde (após conversão da androstenediona em testosterona; *não ilustrada*) a aromatase converte a testosterona em estrógeno. O FSH aumenta a atividade da aromatase nas células da granulosa, promovendo a conversão do andrógeno em estrógeno. Observe que a diidrotestosterona não é um substrato da aromatase.

toli adjacentes. Nessas células de Sertoli, a estimulação do FSH aumenta a síntese da proteína de ligação de andrógenos (ABP), que é importante na manutenção das concentrações testiculares elevadas de testosterona necessárias para a espermatogênese. Além disso, o FSH estimula as células de Sertoli a produzir outras proteínas necessárias para o processo de maturação dos espermatozóides. Na mulher, o LH estimula as células da teca a sintetizar o andrógeno androstenediona, que a seguir é aromatizado a estrona e estradiol nas células da granulosa, sob a influência do FSH.

Tanto as células de Sertoli quanto as células da granulosa sintetizam e secretam as proteínas reguladoras **inibina A**, **inibina B** e **activina**. As inibinas, que são secretadas pela gônada, atuam sobre a adeno-hipófise, inibindo a liberação de FSH, enquanto a activina estimula a sua liberação. Nem as inibinas nem a activina exercem qualquer efeito sobre a liberação de LH pela adeno-hipófise (Fig. 28.3). O papel dessas proteínas reguladoras no controle da ação hormonal ainda não foi totalmente elucidado. No indivíduo do sexo masculino, a testosterona também atua como importante regulador negativo da liberação de hormônios pela hipófise e pelo hipotálamo. O papel do estrógeno na mulher é mais complexo e pode envolver uma retroalimentação positiva ou negativa, dependendo do ambiente hormonal prevalecente. Esse tópico é considerado mais adiante, na discussão sobre o ciclo menstrual. No indivíduo do sexo feminino, a combinação de estradiol e de progesterona suprime de modo sinérgico a secreção do GnRH, do LH e do FSH através de ações sobre o hipotálamo e a hipófise.

INTEGRAÇÃO DO CONTROLE ENDÓCRINO: O CICLO MENSTRUAL

O ciclo menstrual feminino é governado pela atuação cíclica de hormônios, com uma periodicidade aproximada de 28 dias (faixa normal de 24 a 35 dias). Esse ciclo começa no início da puberdade e prossegue de modo ininterrupto (exceto durante a gravidez) até a menopausa (Fig. 28.5). O início do ciclo, o dia 1 do ciclo, é arbitrariamente definido como o primeiro dia da menstruação. A ovulação ocorre na metade (aproximadamente no dia 14) de cada ciclo. A parte do ciclo menstrual antes da ovulação é freqüentemente denominada fase **folicular** ou **proliferativa**; durante essa fase, o *folículo* ovariano em desenvolvimento produz a maioria dos hormônios gonadais, que estimulam a *proliferação* celular do endométrio. Após a ovulação, o **corpo lúteo** produz progesterona, enquanto o endométrio torna-se mais *secretor* do que proliferativo. Por conseguinte, a segunda metade do ciclo menstrual é freqüentemente denominada fase **lútea** ou **secretora**, dependendo do ponto de referência ser o ovário ou o endométrio.

No início do ciclo menstrual, a produção de estrogênio e de inibina A é baixa. Em conseqüência, a adeno-hipófise secreta quantidades crescentes de FSH e de LH. Esses hormônios estimulam a maturação de quatro a seis folículos, contendo, cada um deles, um óvulo cuja meiose está interrompida no primeiro estágio. Os folículos em maturação secretam concentrações crescentes de estrógeno, de inibina A e de inibina B. O estrógeno induz os folículos a aumentar a expressão dos receptores de LH e de FSH sobre as células da teca e da granulosa, respectivamente. A supra-regulação dos receptores aumenta a resposta folicular às gonadotropinas hipofisárias e propicia a secreção de quantidades crescentes de estrógeno por um folículo. O aumento dos níveis plasmáticos de estrógeno e de inibina suprime a liberação de LH e de FSH pela hipófise. Por sua vez, os níveis diminuídos de gonadotropinas induzem outros folículos a sofrer atresia, de modo que, em geral, apenas um dos folículos amadurece. Ao mesmo tempo, os níveis elevados de estrógeno estimulam o endométrio uterino a proliferar rapidamente na preparação para a possível implantação de um ovo fertilizado.

À medida que o folículo dominante continua crescendo, ele passa a secretar níveis elevados e persistentes de estrógeno. Embora o mecanismo envolvido ainda não esteja totalmente elucidado, a combinação dos altos níveis de estrógeno e da rápida taxa de aumento dos níveis de estrógeno produz um breve efeito de retroalimentação positiva sobre a liberação de

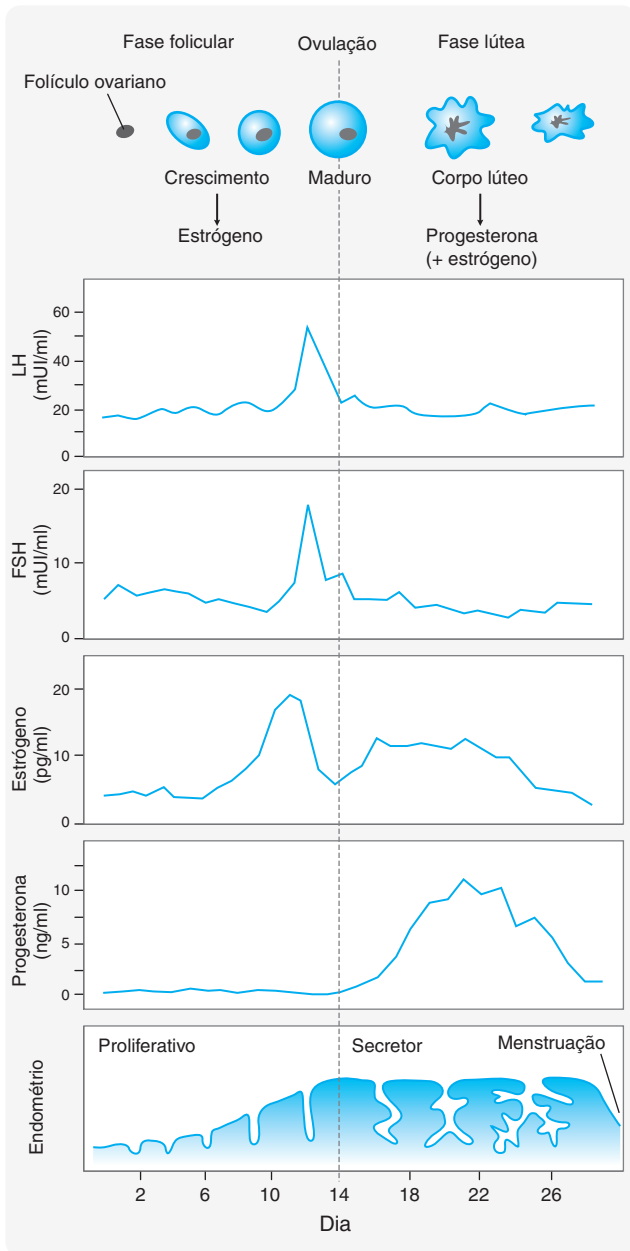



Fig. 28.5 O ciclo menstrual. O ciclo menstrual é dividido em fase folicular e fase lútea. A ovulação define a transição entre essas duas fases. Durante a fase folicular, as células gonadotrópicas da adeno-hipófise secretam LH e FSH em resposta à estimulação pulsátil de GnRH. O LH e o FSH circulantes promovem o crescimento e a maturação dos folículos ovarianos. Os folículos em desenvolvimento secretam quantidades crescentes de estrógeno. A princípio, o estrógeno exerce um efeito inibidor sobre a liberação de gonadotropinas. Entretanto, imediatamente antes da metade do ciclo menstrual, o estrógeno exerce um breve efeito de retroalimentação positiva sobre a liberação de LH e de FSH. Esse efeito é seguido de ruptura do folículo e liberação de um óvulo na tuba uterina. Durante a segunda metade do ciclo, o corpo lúteo secreta tanto estrógeno quanto progesterona. A progesterona induz uma alteração do endométrio, que passa de sua fase proliferativa para a fase secretora. Se não houver fertilização nem implantação de um blastocisto dentro de 14 dias após a ovulação, o corpo lúteo sofre involução, a secreção de estrógeno e de progesterona declina, ocorre menstruação, e um novo ciclo começa.

gonadotropinas pelos gonadótrofos, estimulando a liberação de LH e de FSH, em lugar de inibi-la. O conseqüente surto de LH e de FSH na metade do ciclo estimula o folículo dominante a crescer e a aumentar a atividade de suas enzimas proteolíticas. Cerca de 40 horas após o início do **surto de LH**, o folículo sofre ruptura, e ocorre ovulação. O óvulo, que é liberado na cavidade peritoneal, é captado então pela tuba uterina, onde começa o seu trajeto em direção ao útero. Se o ovócito for fertilizado na tuba uterina, ele alcança o útero aproximadamente 4 dias após a ovulação e efetua a sua implantação no endométrio cerca de 5 a 6 dias após a ovulação.

Os remanescentes celulares do folículo ovariano roto transformam-se no corpo lúteo. As células do corpo lúteo secretam estrógeno e progesterona, e não apenas estrógeno. *A presença de progesterona na segunda metade do ciclo menstrual induz o endométrio a passar de seu estado proliferativo para um estado secretor.* Assim, o endométrio começa a sintetizar proteínas necessárias para a implantação do óvulo fertilizado. O suprimento sangüíneo para o endométrio também aumenta para fornecer quantidades aumentadas de nutrientes se houver gravidez.

O corpo lúteo tem um tempo de sobrevida de cerca de 14 dias. Caso não haja fertilização nem implantação de um blastocisto viável dentro de 14 dias após a ovulação, o corpo lúteo sofre atresia, e a sua produção de estrógeno e de progesterona cessa. Sem os efeitos tróficos do estrógeno e da progesterona, o revestimento endometrial desprende-se, dando início à menstruação. Na ausência de estrógeno e de progesterona, a inibição dos gonadótrofos é removida, e ocorre aumento na produção de FSH e de LH. Isso estimula o desenvolvimento de novos folículos ovarianos e o início de outro ciclo menstrual.

Entretanto, se houver fertilização, a implantação no revestimento uterino induz o blastocisto a secretar **gonadotropina coriônica humana** (hCG). A presença da hCG estimula o corpo lúteo a permanecer viável e a continuar secretando progesterona. Como a hCG é uma das primeiras proteínas produzidas pelo embrião, que é exclusiva da gravidez, os testes de gravidez determinam a presença de hCG. A síntese de hCG diminui depois de 10 a 12 semanas de gravidez, quando a placenta começa a secreção autônoma de progesterona. O Boxe 5.1 (Cap. 5) discute aspectos especiais relativos ao uso de drogas durante a gravidez.

FISIOPATOLOGIA

Os processos fisiopatológicos do trato reprodutor refletem um de três mecanismos gerais de comprometimento da regulação (Quadro 28.1). O primeiro consiste na ruptura do eixo hipotalâmico-hipofisário–reprodução, produzindo diversos distúrbios subjacentes que podem levar à infertilidade. O segundo mecanismo consiste em crescimento inapropriado de tecido dependente de estrógeno ou dependente de testosterona. Isso pode levar ao desenvolvimento de câncer de mama ou câncer de próstata, bem como a distúrbios benignos, porém clinicamente importantes, como endometriose ou hiperplasia endometrial. Por fim, a diminuição da secreção de estrógeno, como a que ocorre na menopausa, ou a secreção diminuída de andrógeno, conforme observado em alguns homens idosos, estão associadas a diversas conseqüências indesejáveis para a saúde.

RUPTURA DO EIXO HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO–REPRODUÇÃO

Em condições normais, o eixo hipotalâmico-hipofisário–reprodução é rigorosamente regulado através de inibição ou estimulação da atividade hormonal por retroalimentação, com a finalidade de induzir um ciclo menstrual bem-sucedido a cada

QUADRO 28.1 Mecanismos Gerais dos Distúrbios do Trato Reprodutor Para os Quais são Utilizados Agentes Farmacológicos

MECANISMO	EXEMPLOS
Ruptura do eixo hipotalâmico-hipofisário–reprodução	Síndrome do ovário policístico Prolactinoma
Crescimento inapropriado de tecido dependente de hormônio	Câncer de mama Hiperplasia prostática, câncer de próstata Endometriose, hiperplasia endometrial Leiomiomas (fibróides uterinos)
Secreção diminuída de estrógeno ou de andrógeno	Hipogonadismo Menopausa

mês. A ruptura desse eixo pode resultar em infertilidade. As causas comuns de infertilidade em decorrência da ruptura na produção de hormônios sexuais incluem a síndrome do ovário policístico e os prolactinomas.

A **síndrome do ovário policístico** (SOPC) é uma síndrome complexa, caracterizada por anovulação e níveis plasmáticos elevados de androgênio. A SOPC é um problema comum, que acomete 3 a 5% das mulheres em idade fértil. Tipicamente, o diagnóstico é clínico, como no caso da Srta. J, e baseia-se nos achados concomitantes de anovulação e hirsutismo (crescimento excessivo de pêlos). Embora múltiplas etiologias sejam provavelmente responsáveis pela SOPC, todas elas resultam em secreção aumentada de andrógeno e supressão dos ciclos ovulatórios normais. O aumento da secreção de andrógeno resulta em masculinização; conforme observado no caso da Srta. J, é comum a ocorrência de calvície de padrão masculino e crescimento inapropriado de pêlos faciais. Muitas mulheres com SOPC são tratadas com um contraceptivo de estrógeno-progestina para suprimir a produção ovariana de testosterona e com um agente antiandrogênico, como a espironolactona (ver adiante), para suprimir os efeitos masculinizantes dos níveis circulantes elevados de testosterona.

Três hipóteses primárias procuram explicar o desenvolvimento da SOPC. A primeira delas, conhecida como **hipótese do LH**, baseia-se na observação de que muitas mulheres com SOPC apresentam um aumento na freqüência e na amplitude dos pulsos de LH hipofisário. Com efeito, 90% das mulheres com SOPC apresentam níveis circulantes elevados de LH. O aumento da atividade do LH estimula as células teca do ovário a sintetizar quantidades aumentadas de andrógenos, incluindo androstenediona e testosterona. Além disso, os níveis elevados de LH e de andrógeno impedem o crescimento normal dos folículos, o que, por sua vez, impede a secreção folicular de grandes quantidades de estrógeno. A ausência de um "estímulo deflagrador" de estrógeno impede o surto de LH e a ovulação. Conforme observado no caso descrito, as pacientes com SOPC apresentam menstruação irregular, e os períodos menstruais tendem a ter um fluxo intenso. A segunda hipótese, designada como **teoria da insulina**, baseia-se na observação de que muitas mulheres com SOPC são obesas e resistentes à insulina e secretam quantidades aumentadas de insulina. O aumento da insulina diminui a produção da globulina de ligação de hormônios sexuais (SHBG), resultando em maiores concentrações de testosterona livre e, portanto, em maior efeito androgênico sobre os tecidos periféricos. Foi também observado que a insulina tem a capacidade de exercer um efeito sinérgico direto com o LH, aumentando a produção de andrógeno pelas células da teca. Nas mulheres com SOPC, é interessante assinalar que as medicações que corrigem especificamente a resistência à insulina, como a metformina, podem resultar em menstruações ovulatórias regulares e em normalização dos níveis de testosterona. A terceira hipótese é a **hipótese ovariana**. Essa explicação pressupõe uma perda na regulação da síntese de esteróides sexuais em nível das células da teca. Por exemplo, um aumento anormal na atividade das enzimas oxidativas responsáveis pela síntese de andrógeno poderia levar a uma maior síntese de andrógenos pelas células da teca em resposta a qualquer estímulo determinado. É importante assinalar que essas hipóteses não são mutuamente exclusivas, e que a SOPC pode resultar de uma associação de dois ou três mecanismos. Quando os mecanismos celulares subjacentes a essa doença forem elucidados de forma mais completa, será possível desenvolver novos tratamentos farmacológicos para tratar a etiologia da doença, mais do que seus efeitos.

Os **prolactinomas** representam outra causa comum de infertilidade entre mulheres de idade fértil. Esses tumores benignos e clonais de lactótrofos da adeno-hipófise podem causar infertilidade através de duas vias paralelas. Em primeiro lugar, o aumento dos níveis de prolactina suprime a síntese de estrógeno, visto que isso tem por efeito antagonizar a liberação hipotalâmica de GnRH e diminuir a sensibilidade dos gonadótrofos ao GnRH. Esse antagonismo diminui a liberação de LH e de FSH e, portanto, diminui a estimulação do órgão-alvo pelo eixo hipotalâmico-hipofisário–reprodução. O segundo mecanismo, que é comum a todos os tumores da hipófise, consiste em um efeito expansivo. Como a hipófise está encerrada na sela túrcica óssea, a proliferação dos lactótrofos na adeno-hipófise leva a uma compressão de outros tipos celulares, inibindo conseqüentemente a função das células gonadotrópicas adjacentes. Tipicamente, os tumores secretores de prolactina permanecem responsivos ao efeito inibidor dos agonistas da dopamina. Na maioria dos casos, a administração crônica de agonistas da dopamina, como a **cabergolina** ou a **bromocriptina**, suprime a secreção de prolactina e resulta em contração das células tumorais, com conseqüente diminuição do tamanho do tumor e restabelecimento da função normal dos gonadótrofos.

CRESCIMENTO INAPROPRIADO DE TECIDOS DEPENDENTES DE HORMÔNIO

O crescimento do tecido mamário depende de muitos hormônios, incluindo estrógeno, progesterona, andrógenos, prolactina e fatores de crescimento semelhantes à insulina. Muitos cânceres de mama (mas nem todos) expressam o receptor de estrógeno (ER), e o crescimento desses cânceres é freqüentemente estimulado por níveis endógenos de estrógeno e inibido por antiestrogênicos. Quando se constata que um **carcinoma**

de mama expressa o ER, é comum administrar um antagonista do receptor de estrógeno (um antagonista puro, como o **fulvestranto**, ou um modulador seletivo dos receptores de estrógeno, como o **tamoxifeno**; ver adiante) ou um inibidor da síntese de estrógeno (um inibidor da aromatase, como **anastrozol**, **letrozol**, **exemestano** ou **formestano**) para diminuir a velocidade de crescimento do tumor. O crescimento da próstata, que depende de andrógeno, exige a conversão local da testosterona em diidrotestosterona nas células estromais da próstata; essa conversão é mediada pela isoforma tipo II da 5α-redutase. São utilizadas estratégias de inibição enzimática (**finasterida**) e de antagonismo do receptor (**flutamida**) para o tratamento de distúrbios em que ocorre perda da regulação do crescimento do tecido prostático, como a **hiperplasia prostática benigna** e o **câncer de próstata** metastático (ver adiante).

A **endometriose** refere-se ao crescimento de tecido endometrial fora do útero. O fato de que a endometriose é habitualmente observada em áreas que circundam a tuba uterina (ovários, escavação reto-uterina e ligamentos uterinos) levou à hipótese de que a endometriose poderia resultar de uma migração retrógrada de tecido endometrial através das tubas uterinas durante a menstruação. Entretanto, outras etiologias também são possíveis, incluindo crescimento de tecido metaplásico a partir do peritônio ou disseminação de células endometriais para locais extra-uterinos através dos ductos linfáticos. Há também evidências de um aumento da atividade da aromatase no tecido endometrial dessas pacientes. Como os focos de endometriose respondem à estimulação estrogênica, a endometriose cresce e regride com o ciclo menstrual. Isso pode causar dor intensa, sangramento anormal e formação de aderências na cavidade peritoneal. Por sua vez, a formação de aderências pode resultar em infertilidade. Como a endometriose depende habitualmente de estrógeno, o tratamento com agonistas do GnRH de meia-vida longa freqüentemente leva à regressão da doença (ver adiante).

SECREÇÃO DIMINUÍDA DE ESTRÓGENOS OU ANDRÓGENOS

Os efeitos da produção diminuída dos hormônios sexuais variam, dependendo da idade do paciente por ocasião do aparecimento dos sintomas. Ocorre **hipogonadismo** se a produção de hormônios sexuais for comprometida antes da adolescência. Os pacientes com hipogonadismo não sofrem maturação sexual; entretanto, a reposição hormonal apropriada pode, em muitos casos, propiciar o desenvolvimento das características sexuais secundárias.

A **menopausa** é uma resposta fisiológica normal à exaustão dos folículos ovarianos. Durante toda a vida de uma mulher, os folículos estão interrompidos no processo de meiose. Apenas uma pequena porcentagem dos folículos amadurece durante o ciclo menstrual; o restante acaba sofrendo atresia. Os ciclos menstruais cessam quando há depleção de todos os folículos dos ovários. A depleção dos folículos leva a uma diminuição do estrógeno e das inibinas (visto que os folículos em desenvolvimento constituem a principal fonte de estrógeno e de inibina nas mulheres pré-menopáusicas) e aumento do LH e do FSH (visto que o estrógeno e as inibinas suprimem a liberação de gonadotropinas). *Depois da menopausa, a androstenediona continua sendo convertida em estrona pela aromatase nos tecidos periféricos (principalmente no tecido adiposo). Essa estrona, que é um estrógeno menos potente do que o estradiol, passa a constituir o principal estrógeno no sangue*. Devido à falta relativa de estrógeno depois da menopausa, muitas mulheres apresentam ondas de calor, ressecamento da vagina, diminuição da libido e atrofia dérmica e, com freqüência, desenvolvem osteoporose. O papel do estrógeno na manutenção da massa óssea é discutido de modo mais pormenorizado no Cap. 30.

Os homens não apresentam uma súbita redução dos hormônios sexuais de modo análogo à menopausa, porém a secreção de andrógeno declina de modo gradual com a idade. Embora existam controvérsias sobre o papel da terapia androgênica em homens idosos normais, indica-se a reposição de andrógeno em casos de hipogonadismo do adulto, em que se verifica a presença de baixos níveis de testosterona e sintomas de hipogonadismo.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

Foram desenvolvidos agentes farmacológicos específicos para a maioria das etapas na fisiologia e fisiopatologia das gônadas. As principais classes de fármacos incluem os moduladores da atividade gonadotrópica da adeno-hipófise e os antagonistas específicos da ação hormonal periférica. Além disso, os hormônios sexuais são freqüentemente utilizados como terapia de reposição ou para modificar a liberação de gonadotropinas (Fig. 28.6).

INIBIDORES DOS HORMÔNIOS GONADAIS

Inibidores da Síntese

Agonistas e Antagonistas do GnRH

Em condições fisiológicas, o hipotálamo libera o GnRH de modo pulsátil. A freqüência dos pulsos de GnRH controla a liberação relativa de LH e de FSH pela adeno-hipófise. Em contrapartida, a administração contínua de GnRH suprime a atividade dos gonadótrofos hipofisários, em lugar de estimulá-la. É possível suprimir o eixo hipotalâmico-hipofisário–gônada através da administração contínua de um agonista do GnRH (**leuprolida**, **gosserrelina** ou **nafarrelina**) ou através da administração de um antagonista do receptor de GnRH (**cetrorrelix** ou **ganirrelix**). A administração contínua de um agonista do GnRH é utilizada no tratamento de tumores dependentes de hormônio, como câncer de próstata e, em alguns casos, câncer de mama. Esses agentes são discutidos de modo detalhado no Cap. 25.

Inibidores da 5α-Redutase

A **finasterida** é um inibidor seletivo da 5α-redutase do tipo II, a enzima que converte a testosterona em diidrotestosterona. A redutase do tipo II está altamente expressa nas células epiteliais da próstata. Convém lembrar que a diidrotestosterona liga-se ao receptor de andrógeno com maior afinidade do que a testosterona. *O bloqueio da conversão local da testosterona em diidrotestosterona impede efetivamente a ação local da testosterona*. As células da próstata dependem da estimulação androgênica para a sua sobrevida, e a administração de um inibidor da redutase diminui a velocidade de crescimento do tecido prostático. A finasterida foi aprovada para uso na hiperplasia prostática benigna, primariamente para melhorar os sintomas de redução do fluxo urinário. O fármaco constitui uma alternativa potencial para a ressecção transuretral da próstata (RTUP), que constitui o tratamento cirúrgico comum para a hiperplasia prostática sintomática. O tratamento com

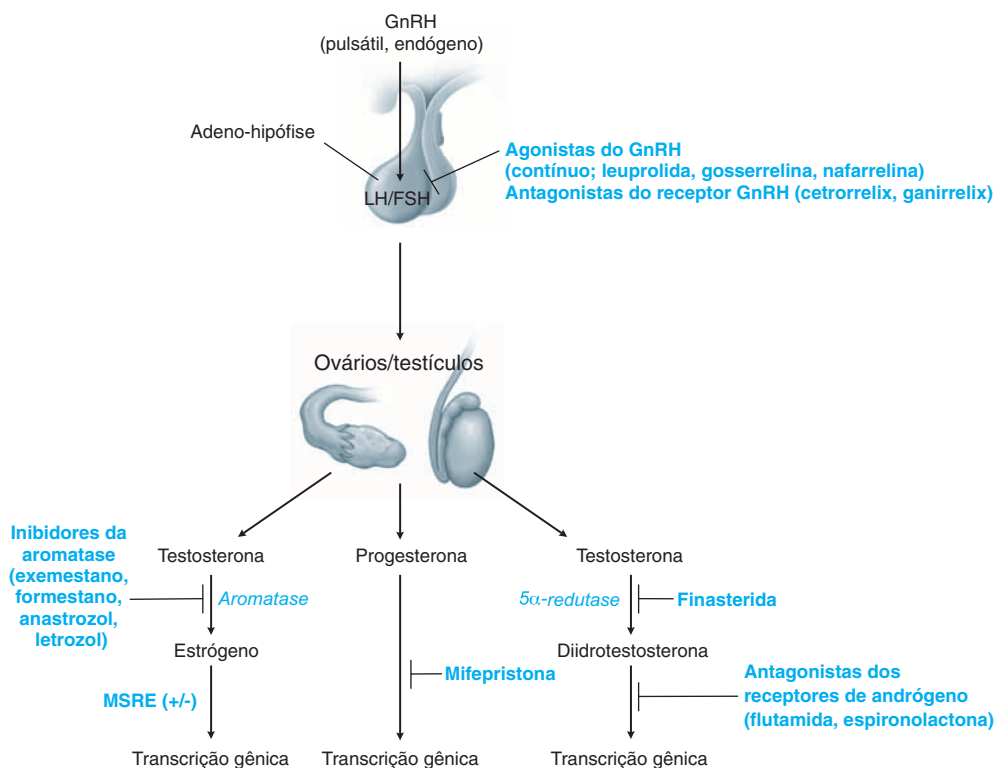



Fig. 28.6 Modulação farmacológica da ação dos hormônios gonadais. A modulação farmacológica da ação dos hormônios gonadais pode ser dividida em inibidores da síntese hormonal e antagonistas dos receptores hormonais. A administração contínua de GnRH suprime a liberação de LH e de FSH pela adeno-hipófise, impedindo, assim, a síntese dos hormônios gonadais. Os antagonistas do receptor de GnRH (cetrorrelix, ganirrelix) também são utilizados para esse propósito. A finasterida inibe a enzima 5α-redutase, impedindo, portanto, a conversão da testosterona na diidrotestosterona mais ativa. Os inibidores da aromatase (exemestano, formestano, anastrozol, letrozol) inibem a produção de estrógenos a partir dos andrógenos. Diversos antagonistas dos receptores hormonais impedem a ação dos estrógenos (alguns MSRE), dos andrógenos (flutamida, espironolactona) e da progesterona (mifepristona) endógenos.

finasterida durante um ano pode levar a uma redução de até 25% no tamanho da próstata. A finasterida é mais efetiva para pacientes com próstata mais volumosa, visto que as alterações clínicas mais pronunciadas são observadas em próstatas que já estão significativamente hipertrofiadas. Os efeitos adversos consistem em diminuição da libido e disfunção erétil.

Inibidores da Aromatase

Como os estrógenos são sintetizados a partir de precursores androgênicos através da ação da aromatase, o bloqueio dessa enzima pode inibir efetivamente a formação de estrógeno. Essa abordagem é utilizada para inibir o crescimento de tumores dependentes de estrógeno, como o câncer de mama. Recentemente, foram desenvolvidos diversos inibidores altamente seletivos da aromatase. O **anastrozol** e o **letrozol** são inibidores competitivos da aromatase, enquanto o **exemestano** e o **formestano** ligam-se de modo covalente à aromatase. Na atualidade, todos esses agentes estão sendo utilizados no tratamento do câncer de mama metastático e na prevenção de recidivas em cânceres primariamente tratados com cirurgia e radioterapia. Estudos clínicos recentes sugerem que os inibidores da aromatase são mais efetivos do que os antagonistas dos receptores de estrógeno, como o tamoxifeno, no tratamento do câncer de mama. Entretanto, os inibidores da aromatase produzem uma supressão profunda na ação dos estrógenos, e o estrógeno constitui um importante regulador da densidade óssea. Por conseguinte, as mulheres em uso de inibidores da aromatase correm risco aumentado de fraturas osteoporóticas.

Antagonistas dos Receptores

Moduladores Seletivos do Receptor de Estrógeno

O termo *"Modulador Seletivo do Receptor de Estrógeno"* (MSRE) baseia-se na observação de que alguns fármacos denominados antiestrogênicos não são antagonistas puros, porém agonistas/antagonistas mistos (Quadro 28.2). Esses agentes farmacológicos inibem os efeitos estrogênicos em alguns tecidos, enquanto promovem efeitos estrogênicos em outros. A base da seletividade tecidual pode incluir vários mecanismos. Em primeiro lugar, existem dois subtipos de receptores de estrógeno, ERα e ERβ, cuja expressão é específica do tecido. Em segundo lugar, a capacidade do receptor de estrógeno de interagir com outros co-fatores da transcrição (co-ativadores e co-repressores) depende da estrutura do ligante que está ligado ao receptor. A Fig. 28.7 fornece um exemplo. Suponhamos que a ligação do 17β-estradiol (denominado "Estrógeno" na figura) ao receptor de estrógeno induza uma mudança na conformação do receptor, de modo que dois co-fatores de transcrição, X e Y, possam ligar-se também ao receptor. A seguir, esse complexo pode ativar três genes: um gene dependente de X, um gene

QUADRO 28.2 Atividade Agonista e Antagonista Tecidual Específica dos Moduladores Seletivos dos Receptores de Estrógeno (MSRE)

	MAMA	ENDOMÉTRIO	OSSO
Estrógeno	+ + +	+ + +	+ + +
Tamoxifeno	–	+	+
Raloxifeno	–	–	+ +

O estrógeno, o hormônio fisiológico, possui efeitos estimuladores na mama, no endométrio e no osso. O tamoxifeno é um antagonista no tecido mamário e, por conseguinte, é utilizado no tratamento do câncer de mama com receptores de estrógeno positivos. O raloxifeno, o MSRE mais recente, atua como agonista no osso, porém como antagonista na mama e no endométrio. O raloxifeno foi aprovado para prevenção e tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas. O clomifeno (*não indicado no quadro*) é um MSRE que atua como antagonista dos receptores de estrógeno no hipotálamo e na adeno-hipófise; é utilizado clinicamente para induzir a ovulação.

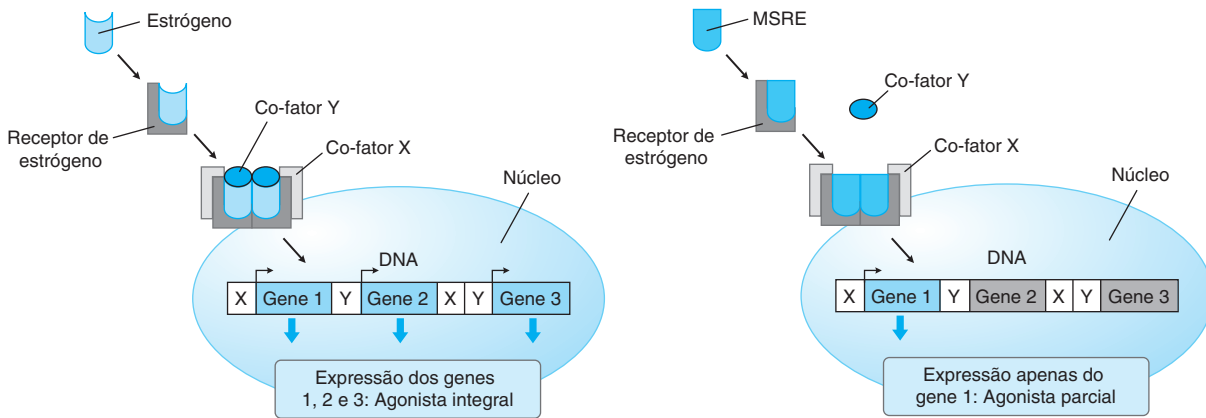
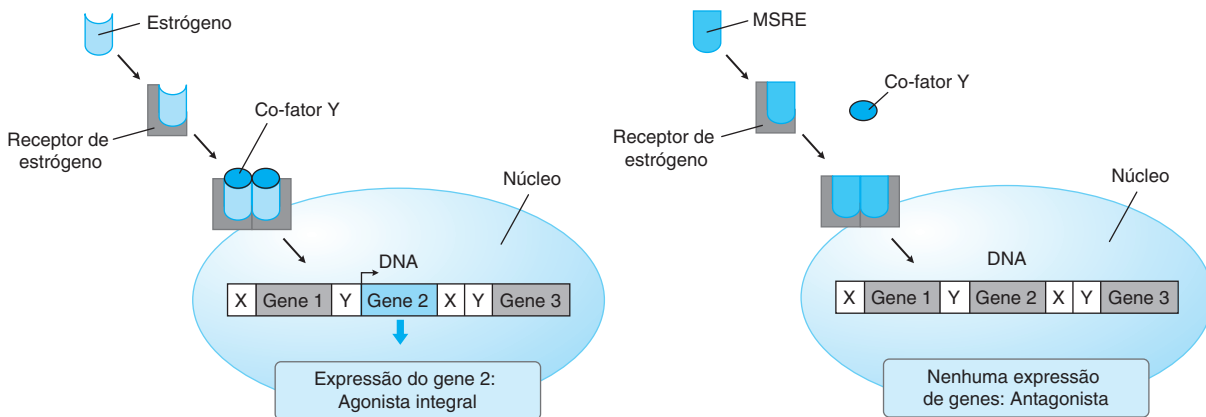



Fig. 28.7 Modelo para a especificidade tecidual de ação dos MSRE. Os moduladores seletivos dos receptores de estrógeno (MSRE) exibem atividade antagonista ou agonista parcial nos receptores de estrógeno, que é específica do tecido. Essa especificidade de ação em nível tecidual parece ser explicada pelas seguintes observações: (1) os co-ativadores e/ou os co-repressores da transcrição são expressos de modo específico em nível tecidual; (2) um complexo MSRE–receptor de estrógeno (ER) pode associar-se a alguns co-ativadores ou co-repressores, mas não a outros; e (3) pode haver ativação ou inibição de genes por diferentes combinações de MSRE–ER e co-ativadores ou co-repressores. No exemplo apresentado, suponhamos que as células ósseas expressem co-ativadores (co-fatores) X e Y, enquanto as células mamárias só expressam o co-ativador Y. O complexo estrógeno–ER pode associar-se a X e Y, enquanto o complexo MSRE–ER só pode associar-se a X. **A.** Nas células ósseas, a ligação do estrógeno ao ER e o recrutamento de co-ativadores X e Y induzem a expressão dos genes 1, 2 e 3. O complexo MSRE–ER não pode ligar-se ao co-ativador Y, e o complexo MSRE–ER–co-fator X só induz a expressão do gene 1. No osso, portanto, o estrógeno é um agonista integral, enquanto o MSRE é um agonista parcial. **B.** Nas células mamárias, a ligação do estrógeno ao ER e o recrutamento do co-ativador Y induz a expressão do gene 2, porém o MSRE é incapaz de promover a expressão de qualquer gene. Na mama, portanto, o MSRE atua como antagonista. Para maior simplicidade, esse modelo só mostra os co-ativadores, embora os co-repressores também estejam envolvidos na ação dos MSRE.

dependente de Y e um gene que depende tanto de X quanto de Y. Por outro lado, a ligação de um MSRE ao receptor de estrógeno produz uma alteração diferente na conformação do receptor, de modo que o fator de transcrição X é capaz de se ligar, mas não o fator de transcrição Y. Em conseqüência, o complexo MSRE–receptor X pode ativar o gene dependente de X, mas não o gene dependente de Y nem o gene dependente de (X + Y).

Além disso, suponhamos que os fatores de transcrição X e Y sejam expressos nas células ósseas, enquanto as células mamárias só expressam o fator de transcrição Y. Na mama, esse MSRE atua como antagonista, visto que: (1) a incapacidade de Y de associar-se com o complexo MSRE–receptor de estrógeno impede o MSRE de ativar qualquer efeito dependente de estrógeno; e (2) a ligação do MSRE ao receptor de estrógeno inibe de modo competitivo a ligação do estrógeno endógeno ao receptor. Todavia, no osso, esse MSRE atua como agonista parcial, visto que pode ativar genes dependentes de X, mas não genes dependentes de Y.

Essas ações teciduais específicas dos MSRE possuem implicações importantes tanto para os efeitos desejados quanto para os efeitos adversos dos agentes farmacológicos. Se fosse possível projetar um MSRE capaz de inibir o crescimento do carcinoma de mama dependente de estrógeno sem causar hiperplasia endometrial induzida por estrógeno, os efeitos adversos indesejáveis do tamoxifeno (discutidos adiante) poderiam ser reduzidos. Vários MSRE encontram-se em fase de desenvolvimento, e é provável que a especificidade aprimorada dos MSRE terá, em um futuro próximo, implicações importantes no tratamento da osteoporose, do câncer de mama e, talvez, até mesmo da doença cardiovascular. Os três MSRE de uso clínico atual são o tamoxifeno, o raloxifeno e o clomifeno.

O **tamoxifeno** é o único MSRE atualmente aprovado para uso no tratamento e na prevenção do câncer de mama. O

tamoxifeno vem sendo utilizado no tratamento paliativo no câncer de mama metastático e como terapia adjuvante após nodulectomia. *O tamoxifeno é um antagonista dos receptores de estrógeno no tecido mamário, porém um agonista parcial no endométrio e no osso*. Esses efeitos farmacodinâmicos resultam em inibição do crescimento do câncer de mama dependente de estrógeno, mas também na estimulação do crescimento endometrial. Em virtude deste último efeito, a administração de tamoxifeno está associada a um aumento de quatro a seis vezes na incidência de câncer endometrial. Por conseguinte, para minimizar o risco de câncer endometrial iatrogênico, o tamoxifeno é tipicamente administrado por um período que não deve ultrapassar 5 anos.

O **raloxifeno** é um MSRE mais recente, que possui *atividade agonista no receptor de estrógeno no osso, porém atividade antagonista tanto no tecido mamário quanto no tecido endometrial*. De acordo com esse perfil de especificidade tecidual, o raloxifeno não parece aumentar a incidência de câncer endometrial. A atividade agonista do raloxifeno no osso diminui a reabsorção óssea e, portanto, retarda ou impede a progressão da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas (discutida de modo mais pormenorizado no Cap. 30). Em um estudo clínico de grande porte, comparando o raloxifeno com o tamoxifeno na prevenção do câncer de mama em mulheres de alto risco, ambos os fármacos resultaram em uma redução de 50% no desenvolvimento de câncer de mama invasivo. O tratamento com tamoxifeno esteve associado a um maior número de casos de hiperplasia endometrial, câncer endometrial, cataratas e trombose venosa profunda do que o raloxifeno. Todavia, o tamoxifeno esteve associado à prevenção de um maior número de casos de câncer de mama não-invasivo em comparação com o raloxifeno.

O **clomifeno** é um MSRE utilizado para induzir a ovulação. *O fármaco atua como antagonista do receptor de estrógeno no hipotálamo e na adeno-hipófise e como agonista parcial nos ovários*. A atividade antagonista do clomifeno no hipotálamo e na adeno-hipófise resulta em alívio da inibição de retroalimentação negativa imposta pelo estrógeno endógeno e, portanto, em liberação aumentada de GnRH e de gonadotropinas, respectivamente. Os níveis elevados de FSH estimulam o crescimento folicular, resultando em um sinal deflagrador de estrógeno, surto de LH e ovulação. O principal efeito adverso do clomifeno consiste na sua capacidade de induzir o crescimento de múltiplos folículos, resultando em aumento de tamanho do ovário. Todavia, ao contrário da administração de FSH exógeno (ver Cap. 25), o uso do clomifeno raramente está associado à síndrome de hiperestimulação ovariana.

Antagonistas dos Receptores de Andrógenos

Os antagonistas dos receptores de andrógenos inibem competitivamente a ligação dos andrógenos endógenos ao receptor de andrógeno. Através desse mecanismo, os antagonistas dos receptores bloqueiam a ação da testosterona e da diidrotestosterona sobre seus tecidos-alvo. Os antagonistas dos receptores de andrógenos incluem a **flutamida** e a **espironolactona**. A flutamida foi aprovada apenas para o tratamento do câncer de próstata metastático, porém o fármaco também é utilizado terapeuticamente no tratamento da hiperplasia prostática benigna. A espironolactona, originalmente aprovada como antagonista dos receptores de aldosterona (ver Cap. 20), também possui atividade antagonista significativa no receptor de andrógenos. À semelhança da flutamida, a espironolactona pode ser utilizada como inibidor competitivo da ação da testosterona. A Srta. J foi tratada com espironolactona para antagonizar a estimulação excessiva dos folículos pilosos pelo andrógeno, melhorando, assim, o hirsutismo. Um derivado composto da espironolactona, a **drospirenona**, possui efeitos tanto progestacionais quanto antiandrogênicos. A drospirenona é utilizada como progestina em alguns contraceptivos de estrógeno-progestina.

Antagonistas dos Receptores de Progesterona

A **mifepristona** (também conhecida como **RU-486**) é um antagonista dos receptores de progesterona, utilizada para indução de aborto no primeiro trimestre. Conforme assinalado anteriormente, a progesterona é de suma importância para a manutenção do endométrio durante a gravidez; o hormônio estabiliza o revestimento uterino e promove o crescimento dos vasos e as atividades secretoras da decídua. A mifepristona inibe a ação da progesterona através de sua ligação competitiva ao receptor de progesterona. O bloqueio da ação da progesterona resulta em deterioração e morte da decídua, e a falta de nutrição proveniente da decídua leva à morte do blastocisto, que se desprende do útero. Como o blastocisto não está mais secretando hCG, o corpo lúteo involui, e essa involução determina a redução na síntese e secreção de progesterona.

A mifepristona é comumente administrada em associação com **misoprostol**, um análogo de prostaglandina (ver Cap. 41). O misoprostol estimula as contrações uterinas, e os efeitos combinados do antagonismo da progesterona e das contrações uterinas são mais de 95% efetivos no término da gravidez de primeiro trimestre.

Como a mifepristona é administrada em dose única, os efeitos adversos relacionados com o antagonismo da progesterona são raros. Com efeito, o principal risco de complicações está relacionado com o aborto subseqüente, que pode resultar em sangramento vaginal excessivo. Além disso, a co-administração de misoprostol pode causar náusea e vômitos.

O **asoprisnil** é um novo antagonista do receptor de progesterona que não causa aborto, mas que inibe o crescimento dos tecidos derivados do endométrio e do miométrio. Estudos preliminares indicam que o asoprisnil pode ser efetivo no tratamento da endometriose e dos leiomiomas uterinos (fibróides). As diferenças na especificidade tecidual da mifepristona e do asoprisnil devem-se, provavelmente, às suas diferenças em sua ação de influenciar a ligação de co-fatores de transcrição ao complexo do receptor de progesterona.

HORMÔNIOS E ANÁLOGOS HORMONAIS: CONTRACEPÇÃO

O desenvolvimento de contraceptivos seguros e eficazes para mulheres revolucionou as práticas sexuais. As duas classes de contraceptivos orais amplamente utilizados são as **associações de estrógeno/progestina** e a **contracepção com progestina apenas**. O desenvolvimento da contracepção masculina constitui uma área ativa de pesquisa, e as abordagens atuais para essa terapia são discutidas de modo sucinto no final da seção.

Contracepção com Associações de Estrógeno-Progestina

A contracepção com associações de estrógeno-progestina suprime a secreção de GnRH, de LH e de FSH e o desenvolvimento folicular, inibindo conseqüentemente a ovulação. A associação de um estrógeno e de uma progestina constitui a maneira mais potente conhecida de suprimir a secreção de GnRH, de LH e de FSH. A co-administração de estrógeno e

Etinil estradiol   Mestranol

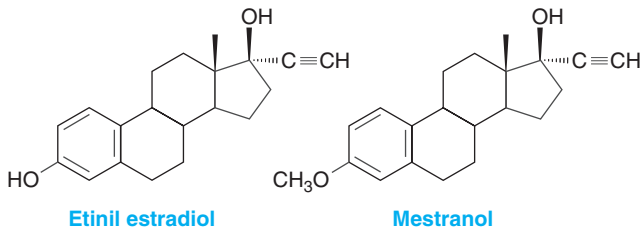



Fig. 28.8 Estrutura dos estrógenos sintéticos. O etinil estradiol e o mestranol são utilizados em contraceptivos com associações de estrógeno-progestina.

de progestina também pode inibir a gravidez através de vários mecanismos secundários, incluindo alterações no peristaltismo das tubas, na receptividade endometrial e na secreção de muco cervical. Essas últimas ações poderiam, em seu conjunto, inibir o transporte apropriado do óvulo e dos espermatozóides, mesmo se tivesse ocorrido a ovulação. *Esses mecanismos, em combinação, explicam a eficácia de >99% da contracepção oral de combinação.*

O estrógeno utilizado nos contraceptivos com associações de estrógeno-progestina consiste em **etinil estradiol** ou **mestranol** (Fig. 28.8). O uso de estrógenos "sem oposição" promove o crescimento endometrial, e os estudos preliminares dos anticoncepcionais com predomínio de estrógeno estabeleceram que esses agentes aumentam o risco de câncer endometrial. Devido a esse achado, o estrógeno é sempre administrado concomitantemente com uma progestina para limitar a extensão do crescimento endometrial.

São utilizadas numerosas progestinas (Figs. 28.9 e 28.10) nos contraceptivos de estrógeno-progestina, e todas são potentes agonistas dos receptores de progesterona. A progestina ideal

Acetato de medroxiprogesterona   Noretindrona

Acetato de megestrol   Acetato de noretindrona

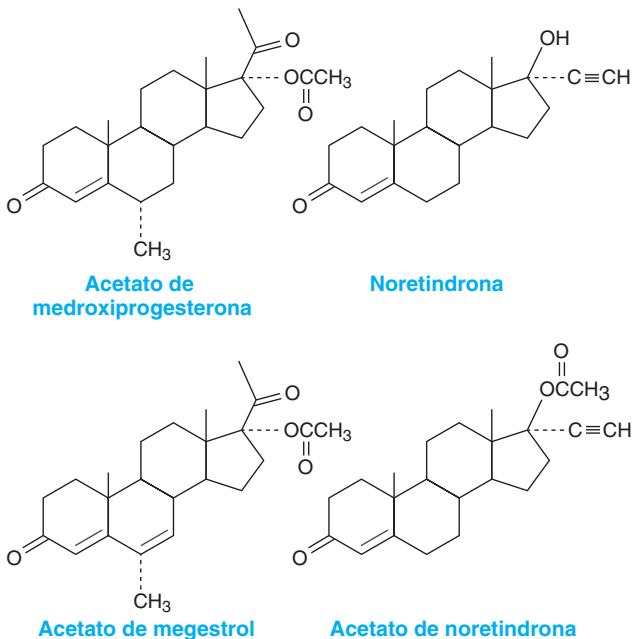



Fig. 28.9 Estrutura das progestinas sintéticas. O acetato de medroxiprogesterona é comumente associado com estrógeno para terapia hormonal em mulheres pós-menopáusicas. Com freqüência, o acetato de megestrol é utilizado como terapia para o câncer endometrial. A noretindrona foi a primeira progestina a ser sintetizada em quantidades suficientes para contraceptivos combinados de estrógeno-progestina com produção em massa. O acetato de noretindrona é comumente utilizado em contraceptivos; é metabolizado ao composto original, a noretindrona.

Desogestrel   Levonorgestrel

Gestodeno   Norgestimato

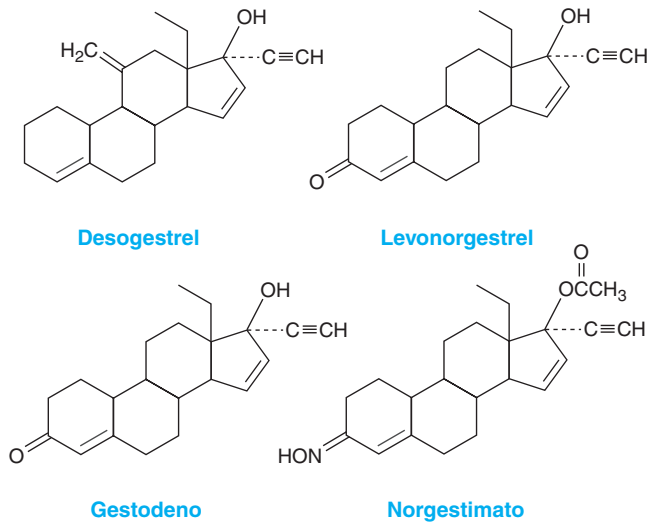



Fig. 28.10 Estrutura das progestinas comumente utilizadas em contraceptivos orais. O levonorgestrel é a mais androgênica das progestinas de uso comum. O gestodeno, o norgestimato e o desogestrel são menos androgênicos do que o levonorgestrel.

deveria possuir apenas atividade nos receptores de progesterona; entretanto, quase todas as progestinas atualmente disponíveis também exibem alguma reatividade cruzada androgênica. As progestinas variam quanto à sua atividade androgênica. Numa base molar, o **norgestrel** e o **levonorgestrel** são os que apresentam maior atividade androgênica, enquanto a **noretindrona** e o **acetato de noretindrona** (Fig. 28.9) possuem atividade androgênica mais baixa. As denominadas progestinas de terceira geração — **etinodiol, norgestimato**, **gestodeno** e **desogestrel** (Fig. 28.10) — exibem reatividade cruzada ainda menor com os receptores de andrógeno. A **drospirenona** é uma progestina sintética que também possui atividade antiandrogênica.

Os contraceptivos com associações de estrógeno-progestina estão disponíveis em três sistemas de liberação: anel vaginal, adesivos transdérmicos e comprimidos orais. O anel vaginal consiste em um cilindro de silicone contendo etinil estradiol e uma progestina, o **etonogestrel**. Os esteróides são liberados com cinética de ordem zero (ver Cap. 3). O anel é aplicado na vagina, onde permanece por 21 dias. A seguir, é removido, e, 7 dias depois, coloca-se um novo anel. Durante os 7 dias após a remoção do anel vaginal, pode ocorrer menstruação (ver adiante). O anticoncepcional transdérmico consiste em uma matriz que libera continuamente etinil estradiol e uma progestina sintética, a **norelgestromina**. O adesivo transdérmico é trocado semanalmente, durante 3 semanas. Na quarta semana, o adesivo não é utilizado, e pode ocorrer menstruação.

Os esquemas clássicos de anticoncepcionais orais combinados consistem em sua administração durante 21 dias, seguidos de 7 dias de pílula placebo. O período de 7 dias com placebo remove a estimulação hormonal exógena, simulando a involução fisiológica do corpo lúteo que ocorre no final de um ciclo menstrual normal. A ausência de estrógeno e de progestina induz a descamação do endométrio, resultando em menstruação. Como a administração de progestina durante todo o ciclo inibe o crescimento proliferativo do endométrio, a maioria das mulheres tem períodos menstruais menos intensos quando fazem uso de anticoncepcionais orais combinados, e, com freqüência, o ciclo menstrual torna-se mais regular. A formulação

do ciclo 21-7 teve por objetivo simular um ciclo de 28 dias; todavia, é relativamente arbitrário. Dispõe-se de uma formulação com ciclo mais longo de etinil estradiol e levonorgestrel, em que a associação é administrada durante 84 dias, seguidos de 7 dias de placebo. Essa formulação, que possui eficácia contraceptiva igual, reduz para quatro o número total de ciclos menstruais por ano. Dispõe-se também de formulações que contêm 24 pílulas de hormônios diárias, com 4 dias de placebo. Uma vantagem dessa formulação é que a ovulação não tende a ocorrer se a mulher esquecer de iniciar o novo ciclo durante 3 ou 4 dias.

As formulações de anticoncepcionais orais combinados consistem em esquemas hormonais monofásico, bifásico ou trifásico. A formulação padrão, que é utilizada pela maioria das mulheres, consiste numa dose constante (monofásica) de estrógeno e de progestina durante 21 dias. As preparações bifásicas mantêm uma dose constante de estrógeno durante todo o ciclo, enquanto a quantidade de progestina é inicialmente baixa, porém aumenta durante a segunda metade do ciclo. As formulações trifásicas incorporam um aumento da progestina na segunda metade do ciclo e um aumento da dose de estrógeno na metade do ciclo, com a finalidade de evitar a ocorrência de sangramento inesperado. *A principal vantagem da administração bifásica ou trifásica é a de que a quantidade total de progestina administrada a cada mês é reduzida*. Com efeito, a tendência geral nesses últimos anos tem sido diminuir as quantidades de estrógeno e progestina ao menor nível necessário para inibir a ovulação. Entretanto, não existe nenhuma diferença claramente estabelecida nos efeitos adversos ou na eficácia clínica da terapia monofásica, em comparação com a bifásica ou a trifásica. Em geral, prefere-se a menor dose efetiva de etinil estradiol, visto que se acredita que o estrógeno em baixa dose tem a capacidade de reduzir o risco de trombose venosa profunda (ver adiante).

Vários estudos foram conduzidos para avaliar os efeitos adversos do uso prolongado de contraceptivos. Esses estudos mostraram que a incidência de **trombose venosa profunda** e de **embolia pulmonar** aumentam com a contracepção oral combinada; todavia, essas complicações ocorrem tão raramente que o número absoluto de eventos adversos é baixo. Os estudos conduzidos não conseguiram demonstrar nenhum aumento (ou redução) na incidência de câncer de mama. O uso dos anticoncepcionais orais está associado a um aumento na incidência de **doença da vesícula biliar**, visto que os estrógenos aumentam a concentração biliar de colesterol em relação com a dos sais biliares, e a conseqüente redução na solubilidade do colesterol promove a formação de cálculos vesiculares. *Os anticoncepcionais orais não devem ser administrados a mulheres com mais de 35 anos de idade que fumam, visto que a administração de contraceptivos a essa população está associada a um aumento na incidência de eventos cardiovasculares trombóticos*.

Estudos recentes enfocaram mais os benefícios do que os efeitos adversos dos anticoncepcionais orais. Os modernos anticoncepcionais orais combinados *reduzem* a incidência de câncer endometrial, provavelmente pelo fato de a administração concomitante de progestina inibir o crescimento endometrial. Além disso, a administração exógena de uma associação de estrógeno/progestina diminui a incidência de câncer ovariano, provavelmente ao diminuir os níveis circulantes de gonadotropinas. *De modo global, o consenso é o de que os anticoncepcionais possuem efeitos clínicos mais benéficos de que prejudiciais*.

Contracepção só com Progestinas

Em situações nas quais o estrógeno pode estar contra-indicado, pode-se justificar o uso contínuo de progestinas orais em baixas doses. Nos Estados Unidos, os dois anticoncepcionais orais só com progestina disponíveis, comumente designados como "minipílula", são o **norgestrel** e a **noretindrona**.

A contracepção oral só com progestinas impede a ocorrência de ovulação 70 a 80% das vezes, provavelmente porque as progestinas alteram a freqüência dos pulsos de GnRH e diminuem a responsividade da adeno-hipófise ao GnRH. A despeito da freqüência relativamente alta de ovulação, essa forma de contracepção tem uma eficácia de 96 a 98%, sugerindo que certos mecanismos secundários também atuam, como alterações no muco cervical, na receptividade do endométrio e no peristaltismo das tubas. Como a progesterona inibe a proliferação do endométrio e promove a sua secreção, é também possível que um ovo seja incapaz de se implantar em um endométrio continuamente exposto à progestina. As mulheres que tomam esses fármacos tipicamente não menstruam, porém é comum a ocorrência de sangramento inesperado e de períodos menstruais irregulares e de pouca intensidade durante o primeiro ano de administração.

Os contraceptivos só com progestinas também estão disponíveis em formas injetáveis e implantes. O **acetato de medroxiprogesterona** (formulado em 104 mg para injeção subcutânea ou 150 mg para injeção intramuscular) pode ser administrado por via parenteral a cada 3 meses (Fig. 28.9). Essa forma de dosagem mostra-se particularmente efetiva para mulheres que têm dificuldade em se lembrar de tomar um medicamento diariamente (pílula) ou semanalmente (adesivo transdérmico). Dispõe-se também de um implante de silicone que libera **etonogestrel**; essa forma mostra-se efetiva por um período de 3 anos. O implante é tipicamente inserido na face dorsal do antebraço.

Contracepção de Emergência (da Manhã Seguinte)

A contracepção de emergência refere-se à administração de medicações para impedir a gravidez após falha de um contraceptivo de barreira (ruptura de preservativo) ou uma relação sexual desprotegida recente (incluindo estupro). Historicamente, os comprimidos de estrógeno-progestina eram administrados para contracepção de emergência. Estudos clínicos recentes demonstraram que o contraceptivo de emergência mais eficaz com menos efeitos adversos é o **levonorgestrel** oral de 0,75 mg, administrado o mais rápido possível após a exposição e repetido dentro de 12 horas. O esquema é mais efetivo se for administrado dentro de 120 horas após a exposição. O levonorgestrel é uma potente progestina capaz de bloquear o surto de LH, interrompendo a ovulação normal, e de produzir alterações endometriais que impedem a implantação.

Contracepção Masculina

O desenvolvimento de um contraceptivo masculino eficaz vem sendo tentado há anos, porém ainda não teve sucesso clínico. A contracepção masculina teria, por objetivo, suprimir de modo reversível a produção endógena de espermatozóides, gerando um estado de azoospermia (ausência de espermatozóides no ejaculado), sem suprimir a libido ou a função erétil. A inibição confiável da espermatogênese é uma tarefa difícil, visto que até mesmo uma redução de 99% da espermatogênese ainda resultaria em um número suficiente de espermatozóides viáveis para fertilização. Os estudos iniciais de contracepção mascu-

lina enfocaram a administração de enantato de testosterona (ver adiante). Como produto final do eixo hipotalâmico-hipofisário–gônada, a testosterona suprime significativamente a liberação de gonadotropinas. Os níveis circulantes reduzidos de LH e de FSH são incapazes de estimular a função das células de Sertoli, resultando em diminuição da espermatogênese.

Estudos clínicos recentes indicam que a administração concomitante de um andrógeno e de uma progestina é superior ao andrógeno isoladamente na supressão da espermatogênese, visto que essa combinação suprime de modo mais completo a liberação de gonadotropinas. As seguintes combinações demonstraram ser contraceptivos masculinos reversíveis efetivos: **enantato de testosterona** por via parenteral, mais levonorgestrel oral diariamente; e **undecanoato de testosterona** por via parenteral, mais acetato de medroxiprogesterona injetável. As principais dificuldades encontradas com essa abordagem têm sido a acentuada variabilidade no grau de inibição da espermatogênese (em média, apenas 60% dos homens apresentam azoospermia) e os efeitos adversos significativos, incluindo acne, ganho de peso, policitemia e aumento potencial no tamanho da próstata.

HORMÔNIOS E ANÁLOGOS HORMONAIS: REPOSIÇÃO

Os estrógenos, as progestinas e os andrógenos são utilizados como terapia de reposição em casos de deficiência hormonal.

Estrógenos e Progestinas

O reconhecimento de que a perda de estrógeno na menopausa possui numerosos efeitos deletérios levou ao desenvolvimento da terapia de reposição hormonal perimenopáusica e pós-menopáusica (para maiores detalhes, ver o Cap. 30). As principais indicações para essa terapia consistem na supressão das ondas de calor e no tratamento da atrofia dos tecidos urogenitais, que pode manifestar-se na forma de ressecamento da vagina.

Para as mulheres que possuem útero, a terapia com estrógeno deve ser associada com progestina para evitar a indução de câncer endometrial. Para mulheres sem útero, a terapia hormonal consiste, tipicamente, em estrógeno apenas. O Women's Health Initiative é um grande estudo clínico que avaliou os benefícios e os riscos da terapia hormonal em termos de saúde para as mulheres pós-menopáusicas. Estudos clínicos separados testaram o estrógeno isoladamente com um placebo em mulheres sem útero e o uso contínuo de estrógeno-progestina com placebo em mulheres com útero. Os resultados do estudo, expressos como risco relativo de vários parâmetros finais do tratamento hormonal *versus* placebo, são apresentados no Quadro 28.3. O tratamento com estrógeno não aumentou o risco de coronariopatia ou de câncer de mama, porém aumentou o risco de acidente vascular cerebral e de tromboembolia e diminuiu o risco de fratura osteoporótica. O tratamento contínuo com estrógeno-progestina aumentou o risco de eventos cardiovasculares, câncer de mama e acidente vascular cerebral e diminuiu o risco de fratura osteoporótica (ver Cap. 30). Em vista do equilíbrio entre riscos e benefícios, a recomendação atual para mulheres pós-menopáusicas consiste em utilizar a terapia hormonal apenas para o tratamento de sintomas incômodos, como sintomas vasomotores ou ressecamento vaginal, e utilizar a menor dose possível de terapia hormonal durante o período de tempo mais curto.

A exemplo dos contraceptivos, a terapia hormonal está disponível na forma de comprimidos orais, adesivos transdérmicos e anéis e comprimidos vaginais. O anel vaginal, que libera o estradiol numa taxa de dose controlada (ver Cap. 54), proporciona uma administração local de estrógeno com absorção sistêmica mínima do fármaco. O anel vaginal constitui uma terapia efetiva para o ressecamento e atrofia da vagina em mulheres pós-menopáusicas.

Andrógenos

A reposição androgênica constitui uma terapia efetiva para o hipogonadismo. A testosterona oral é ineficaz, devido a seu elevado metabolismo de primeira passagem pelo fígado. Dois ésteres da testosterona, o **enantato de testosterona** e o **cipionato de testosterona**, podem ser administrados por via intramuscular. Uma preparação desses agentes, injetada a cada 2 a 4 semanas, aumenta os níveis plasmáticos de testosterona para concentrações fisiológicas em homens com hipogonadismo. Foram também desenvolvidos **adesivos transdérmicos de testosterona**; esse sistema de liberação do fármaco tem a vantagem de que os níveis plasmáticos de testosterona permanecem relativamente constantes, além de transpor o metabolismo hepático de primeira passagem. A testosterona também está disponível em uma formulação de gel tópico; com o uso

QUADRO 28.3 Resumo dos Achados do Women's Health Initiative

	APENAS ESTRÓGENO	ESTRÓGENO-PROGESTINA CONTÍNUO
Tamanho da amostra	10.739	16.608
Idade média dos indivíduos	63 anos	63 anos
Duração média do uso hormonal	6,8 anos	5,2 anos
Coronariopatia	0,91 (0,75–1,12)	1,29 (1,02–1,63)
Câncer de mama	0,77 (0,59–1,01)	1,26 (1,00–1,59)
Acidente vascular cerebral	1,39 (1,10–1,77)	1,41 (1,07–1,85)
Embolia pulmonar	1,34 (0,87–2,06)	2,13 (1,39–3,25)
Fratura osteoporótica do quadril	0,61 (0,41–0,91)	0,67 (0,47–0,96)
Fratura vertebral osteoporótica	0,62 (0,42–0,93)	0,65 (0,46–0,92)

Os dados representam as relações de risco (intervalos de confiança de 95%) de vários eventos durante o tratamento com terapia hormonal ou placebo. Os intervalos de confiança que cruzam o valor de 1,00 não são estatisticamente significativos (p >0,05).

dessa preparação num esquema de aplicação uma vez ao dia, os níveis plasmáticos de testosterona aumentam gradualmente até alcançar níveis fisiológicos de reposição depois de um mês de aplicação. A testosterona também pode ser administrada como comprimido que adere à mucosa bucal, resultando em rápida absorção sistêmica do fármaco.

Os homens idosos desenvolvem algumas vezes sinais e sintomas de hipogonadismo, como diminuição da energia e da libido, ginecomastia, redução da massa muscular e crescimento de pêlos faciais. Diretrizes recentes recomendam que a terapia de reposição com andrógenos só seja oferecida a homens com sinais e sintomas consistentes de hipogonadismo e com baixos níveis plasmáticos de testosterona (<3,0 ng/mL). A testosterona não deve ser administrada a homens com câncer de próstata, visto que pode estimular o crescimento do tumor.

Alguns atletas fazem uso abusivo de andrógenos, com auto-administração em níveis supraterapêuticos. Foi demonstrado que os andrógenos aumentam a massa muscular e a massa livre de gordura. Em um levantamento, cerca de 5% dos atletas universitários relataram que faziam uso de suplementos de andrógeno. Quase todos os tipos de andrógeno já foram utilizados de modo abusivo, numa tentativa de melhorar o desempenho atlético, incluindo os precursores dos hormônios supra-renais, androstenediona e desidroepiandrosterona. Laboratórios ilegais estão inventando continuamente novos andrógenos sintéticos que ainda não foram reconhecidos através de programas padronizados de testes para fármacos. Esses andrógenos "projetados" destinam-se a melhorar o desempenho atlético e serem indetectáveis em testes efetuados pelas autoridades desportivas. Os andrógenos em doses farmacológicas suprimem o eixo hipotalâmico-hipofisário-gônada, resultando em supressão da função testicular, diminuição da produção de espermatozóides e comprometimento da fertilidade. Como muitos andrógenos podem ser convertidos em estrógenos pela aromatase, os andrógenos em doses farmacológicas também podem causar aumento do estrógeno plasmático, resultando em ginecomastia. Além disso, os níveis plasmáticos elevados de andrógenos estão associados a eritrocitose, acne grave e perturbações no metabolismo dos lipídios (aumento das LDL e diminuição das HDL). Recentemente, alguns atletas começaram a utilizar injeções de hCG para estimular a produção endógena de testosterona nas células de Leydig, com a esperança de evitar a sua detecção pelas autoridades desportivas. Os MSRE e os inibidores da aromatase também têm sido utilizados por atletas na tentativa de aumentar a secreção endógena de LH e a produção de testosterona pelas células de Leydig.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Os hormônios masculinos e femininos da reprodução compartilham uma superposição significativa nos seus mecanismos de ação. Os andrógenos, os estrógenos e as progestinas são, todos eles, hormônios esteróides que exercem sua ação fisiológica através de sua ligação a receptores intracelulares, translocação até o núcleo e alteração da transcrição gênica. Evidências recentes sugerem que os estrógenos também podem atuar sobre receptores de membrana, mediando efeitos não-genômicos. As alterações nos efeitos fisiológicos dos hormônios da reprodução podem envolver ruptura do eixo hipotalâmico-hipofisário–reprodução, crescimento inapropriado de tecido dependente de hormônio ou diminuição da atividade dos hormônios gonadais nos tecidos-alvo. Os agentes farmacológicos atualmente disponíveis podem modificar o eixo endócrino (por exemplo, agonistas do GnRH), inibir a síntese de hormônios ativos (por exemplo, inibidores da 5α-redutase, inibidores da aromatase) ou inibir os efeitos nos órgãos-alvo em nível do receptor (por exemplo, MSRE, antiandrogênicos, mifepristona). Os contraceptivos orais, como as combinações de estrógeno/progestina e a contracepção só com progestina, modificam a cronicidade singular do ciclo menstrual e, portanto, suprimem a ovulação. O desenvolvimento de um contraceptivo masculino efetivo deparou-se com diversos obstáculos, porém deverá representar um grande avanço farmacológico no futuro. Notáveis progressos também estão sendo realizados no planejamento de novos MSRE que possuem uma variedade de atividades teciduais específicas; essa pesquisa pode levar ao desenvolvimento de novos agentes efetivos tanto para prevenção do câncer de mama quanto para o tratamento da osteoporose pós-menopáusica.

■ *Leituras Sugeridas*

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–1712. (*Relato dos dados de "Apenas Estrogênio" mostrados no Quadro 28.3.*)

Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1995–2010. (*Homens em processo de envelhecimento devem apresentar manifestações clínicas consistentes de hipogonadismo e níveis séricos baixos de testosterona para receberem reposição de androgênio.*)

Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, et al. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 2005;26:423–438. (*É provável que moduladores seletivos dos receptores de progesterona tenham muitas aplicações para as doenças dos órgãos reprodutores.*)

Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1223–1236. (*Revisão clinicamente orientada da síndrome do ovário policístico, o diagnóstico da paciente apresentada neste capítulo.*)

Fischer M, Bhatnagar J, Guarner J, et al. Fatal toxic shock syndrome associated with Clostridium sordellii after medical abortion. *N Engl J Med* 2005;353:2352–2360. (*Os efeitos adversos dos medicamentos podem surgir somente após seu uso por um grande número de pacientes.*)

Handelsman DJ. The rationale for banning human chorionic gonadotropin and estrogen blockers in sport. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1646–1653. (*Avanços recentes do abuso de androgênio por atletas.*)

Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005; 353:2578–2588. (*Revisão clinicamente orientada do tratamento do hirsutismo, a queixa principal da paciente (Amy J.) apresentada neste capítulo.*)

Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, et al. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system and brain: insights from basic science and clinical studies. *Endocr Rev* 2006;27:575–605. Epub 2006 Jun 9. (*Revisão recente.*)

Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:619–629. (*Os inibidores da aromatase estão substituindo o tamoxifeno como tratamento de primeira linha do câncer de mama com receptores hormonais em mulheres após a menopausa.*)

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–333. (*Descreve os dados de "Uso Contínuo de Estrogênio e Progestina" mostrados no Quadro 28.3.*)

Resumo Farmacológico — Capítulo 28 Farmacologia da Reprodução

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
AGONISTAS DO HORMÔNIO DE LIBERAÇÃO DAS GONADOTROPINAS (GnRH) ***Mecanismo — Contínuo: inibem a liberação de LH e de FSH; Pulsátil: estimula a liberação de LH e de FSH***				
Gonadorrelina **Gosserrelina** **Histrelina** **Leuprolida** **Nafarrelina**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 25			
ANTAGONISTAS DO HORMÔNIO DE LIBERAÇÃO DAS GONADOTROPINAS (GnRH) ***Mecanismo — Antagonistas do Receptor de GnRH***				
Cetrorrelix **Ganirrelix**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 25			
INIBIDORES DA CONVERSÃO PERIFÉRICA DA TESTOSTERONA EM DHT ***Mecanismo — Inibem seletivamente a 5α-redutase do tipo II, a enzima que converte a testosterona em diidrotestosterona na próstata, no fígado e na pele***				
Finasterida	Hiperplasia prostática benigna Alopecia androgênica	*Neoplasia da mama masculina (rara e em fase de investigação)* Hipersensibilidade das mamas, diminuição da libido, disfunção erétil, distúrbio ejaculatório	Gravidez suspeita ou diagnosticada Mulheres e crianças	A finasterida melhora os sintomas de diminuição do fluxo urinário Alternativa potencial da ressecção transuretral da próstata (RTUP) A administração da terapia durante um ano pode resultar em redução de até 25% do tamanho da próstata; a finasterida é mais efetiva para pacientes com próstata grande As mulheres não devem manusear comprimidos de finasterida
INIBIDORES DA AROMATASE ***Mecanismo — O anastrozol e o letrozol são inibidores competitivos da aromatase, a enzima que catalisa a formação de estrógenos a partir de precursores androgênicos. O exemestano e o formestano são inibidores irreversíveis (covalentes) da aromatase***				
Anastrozol **Letrozol** **Exemestano** **Formestano**	Tratamento e prevenção do câncer de mama de estágio inicial, localmente avançado e metastático positivo para receptores de estrógeno	*Fraturas osteoporóticas, tromboflebite, hipercolesterolemia, sangramento vaginal profuso* Edema periférico, exantema, náusea, artralgia, dor óssea, cefaléia, depressão, dispnéia	Hipersensibilidade ao anastrozol, letrozol, exemestano ou formestano	Os inibidores da aromatase são utilizados no tratamento de tumores dependentes de estrógeno Os inibidores da aromatase podem ser mais efetivos do que os antagonistas dos receptores de estrógeno ou os MSRE para o tratamento do câncer de mama Devido à profunda supressão da ação estrogênica, as mulheres em uso de inibidores da aromatase correm um considerável risco de fraturas osteoporóticas
MODULADORES SELETIVOS DOS RECEPTORES DE ESTRÓGENO (MSRE) ***Mecanismo — Antagonista do estrógeno em alguns tecidos e agonista do estrógeno em outros tecidos. A base da seletividade tecidual pode estar relacionada à expressão tecidual específica de subtipos de receptores de estrógeno e à capacidade diferencial do complexo ligante–receptor de recrutar co-ativadores e co-repressores da transcrição***				
Tamoxifeno	Prevenção do câncer de mama Tratamento paliativo do câncer de mama metastático Terapia adjuvante do câncer de mama após excisão primária do tumor (nodulectomia)	*Neoplasia maligna do endométrio, acidente vascular cerebral, catarata, embolia pulmonar* Ondas de calor, menstruação anormal, secreção vaginal	História de trombose venosa profunda ou de embolia pulmonar quando utilizado para prevenção do câncer de mama ou carcinoma ductal *in situ*; em pacientes com câncer de mama invasivo, os benefícios do tamoxifeno superam os riscos de doença tromboembólica recorrente Gravidez	Antagonista do receptor de estrógeno no tecido mamário e agonista parcial no endométrio e no osso Como o tamoxifeno estimula o crescimento endometrial, a sua administração está associada a um aumento de quatro a seis vezes na incidência de câncer endometrial Habitualmente administrado por um período que não deve ultrapassar 5 anos, a fim de minimizar o risco de câncer endometrial iatrogênico

(*Continua*)

Resumo Farmacológico — **Capítulo 28 Farmacologia da Reprodução** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
MODULADORES SELETIVOS DOS RECEPTORES DE ESTRÓGENO (MSRE) ***Mecanismo — Antagonista do estrógeno em alguns tecidos e agonista do estrógeno em outros tecidos. A base da seletividade tecidual pode estar relacionada à expressão tecidual específica de subtipos de receptores de estrógeno e à capacidade diferencial do complexo ligante–receptor de recrutar co-ativadores e co-repressores da transcrição***				
Clomifeno	Infertilidade feminina, devido a distúrbio ovulatório	*Tromboembolia* Cistos ovarianos, hipertrofia ovariana, rubor, sintomas vasomotores, desconforto abdominal	Gravidez Disfunção não controlada da tireóide ou da supra-renal Doença hepática Carcinoma endometrial Cistos ovarianos Lesão intracraniana orgânica	Antagonista do receptor de estrógeno no hipotálamo e na adeno-hipófise e agonista parcial nos ovários; desinibe a liberação de GnRH, resultando em níveis elevados de LH e de FSH; o aumento do FSH estimula o crescimento folicular, resultando em sinal deflagrador estrogênico, surto de LH e ovulação Ao contrário do FSH exógeno, o uso do clomifeno raramente está associado à síndrome de hiperestimulação ovariana
Raloxifeno	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 30			
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE ESTRÓGENO ***Mecanismo — Inibem competitivamente a ligação do estrógeno ao receptor, bloqueando a ação do estrógeno nos tecidos-alvo***				
Fulvestranto	Tratamento do câncer de mama metastático positivo para receptores de estrógeno em mulheres pós-menopáusicas com progressão da doença após terapia com antiestrogênico	Náusea, astenia, dor, vasodilatação (ondas de calor), cefaléia	Gravidez	Antagonista puro dos receptores de estrógeno, sem atividade agonista; liga-se com alta afinidade ao receptor de estrógeno, impedindo a dimerização do receptor e aumentando a sua degradação; algumas vezes, designado como o primeiro de uma nova classe de infra-reguladores seletivos dos receptores de estrógeno (RSRE)
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE ANDRÓGENO ***Mecanismo — Inibem competitivamente a ligação da diidrotestosterona e da testosterona ao receptor, bloqueando a ação da testosterona e da diidrotestosterona nos tecidos-alvo***				
Flutamida	Câncer de próstata metastático Hipertrofia prostática benigna	*Hepatotoxicidade, distúrbios do sistema hematopoético* Ondas de calor, diarréia, náusea, exantema	Comprometimento hepático grave	A flutamida mostra-se favorável em comparação com a monoterapia com DES e leuprolida no tratamento do câncer de próstata A flutamida é mais efetiva quando associada com castração clínica ou cirúrgica
Espironolactona	Hirsutismo Acne vulgar Hipertensão Edema associado a insuficiência cardíaca, cirrose (com ou sem ascite) ou síndrome nefrótica Hipocalemia Aldosteronismo primário	*Acidose metabólica hipercalêmica, hemorragia gastrintestinal, agranulocitose, lúpus eritematoso sistêmico, câncer de mama (não estabelecido)* Ginecomastia, dispepsia, letargia, menstruação anormal, impotência, exantema	Anúria Hipercalemia Insuficiência renal aguda	Um antagonista do receptor de aldosterona que também possui atividade antagonista significativa em nível do receptor de andrógeno Utilizada como inibidor competitivo da ligação da testosterona e da diidrotestosterona a receptores de andrógeno A drospirenona (derivada da espironolactona) possui efeitos tanto progestacionais quanto antiandrogênicos; é utilizada como progestina em alguns contraceptivos de estrógeno-progestina
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE PROGESTERONA ***Mecanismo — Inibem a ligação da progesterona ao receptor; as diferenças na especificidade tecidual da mifepristona e do asoprisnil devem-se, provavelmente, às suas diferenças na influência da ligação de co-ativadores e co-repressores da transcrição ao complexo do receptor de progesterona***				
Mifepristona (RU-486)	Aborto (até o dia 49 de gravidez)	*Prolongamento do tempo de sangramento, infecções bacterianas, sepse* Náusea, vômitos, diarréia, cólicas, sangramento vaginal anormal, cefaléia	Insuficiência supra-renal crônica Gravidez ectópica Distúrbios hemorrágicos Terapia anticoagulante Porfirias hereditárias Dispositivo intra-uterino Massa dos anexos não-diagnosticada	A mifepristona (RU-486) é um antagonista dos receptores de progesterona que é utilizada para induzir aborto no primeiro trimestre O bloqueio da ação da progesterona resulta em deterioração e morte da decídua, e a falta de nutrientes provenientes da decídua leva o blastocisto à morte e a seu desprendimento do útero

Fármaco	Aplicações clínicas	Efeitos adversos graves e comuns	Contra-indicações	Considerações terapêuticas
				A mifepristona é comumente administrada em associação com misoprostol, um análogo da prostaglandina que estimula as contrações uterinas; a co-administração de misoprostol pode causar náusea e vômitos Em concentrações mais altas, a mifepristona também bloqueia o receptor de glicocorticóides, tornando-a potencialmente útil no tratamento de afecções associadas a níveis elevados de glicocorticóides potencialmente fatais, como na síndrome do ACTH ectópico
Asoprisnil	Fármaco em fase de investigação para o tratamento da endometriose e dos leiomiomas uterinos (fibróides)	Em fase de investigação	Em fase de investigação	Um antagonista dos receptores de progesterona, que inibe o crescimento dos tecidos derivados do endométrio e do miométrio; os estudos preliminares indicam que o asoprisnil pode ser efetivo no tratamento da endometriose e dos leiomiomas uterinos (fibróides)
CONTRACEPÇÃO COM ASSOCIAÇÕES DE ESTRÓGENO-PROGESTINA ***Mecanismo — Supressão da secreção de GnRH, de LH e de FSH e do desenvolvimento folicular, com conseqüente inibição da ovulação; os mecanismos secundários da prevenção da gravidez incluem alterações no peristaltismo da tuba uterina, na receptividade do endométrio e nas secreções mucosas cervicais que, em seu conjunto, impedem o transporte apropriado do ovo e dos espermatozóides***				
Estrógenos: **Etinil estradiol** **Mestranol** ***Progestinas:*** **Norgestrel** **Levonorgestrel** **Noretindrona** **Acetato de noretindrona** **Etinodiol** **Norgestimato** **Gestodeno** **Desogestrel** **Drospirenona**	Contracepção	*Tromboembolia arterial e venosa, embolia pulmonar, trombose cerebral, doença da vesícula biliar, hipertensão, neoplasia hepática* Menstruação anormal, sangramento inesperado, hipersensibilidade das mamas, sintomas de distensão, enxaqueca, alteração do peso	Câncer de mama Câncer endometrial ou outras neoplasias dependentes de estrógeno Doença vascular cerebral ou coronariopatia Icterícia colestática da gravidez ou icterícia com uso prévio de contraceptivos hormonais Tumores hepáticos benignos ou malignos Hipertensão grave Imobilização prolongada Gravidez Mulheres fumantes com mais de 35 anos de idade Distúrbios trombóticos	Como o estrógeno sem oposição aumenta o risco de câncer endometrial, o estrógeno é sempre co-administrado com uma progestina em mulheres com útero As progestinas variam na sua atividade androgênica O norgestrel e o levonorgestrel são os que possuem maior atividade androgênica; a noretindrona e o acetato de noretindrona exibem atividade androgênica média; o etinodiol, o norgestimato, o gestodeno e o desogestrel apresentam baixa reatividade cruzada com os receptores de estrógeno; a drospirenona é uma progestina sintética que também possui atividade antiandrogênica Os contraceptivos com associações de estrógeno-progestina estão disponíveis em comprimidos orais, anel vaginal e adesivos transdérmicos As formulações orais bifásicas ou trifásicas apresentam menores quantidades totais de progestina a cada mês Prefere-se a dose efetiva mais baixa de etinil estradiol para reduzir o risco de trombose venosa profunda O levonorgestrel também é utilizado para contracepção de emergência (da manhã seguinte)
CONTRACEPTIVOS SÓ COM PROGESTINA ***Mecanismo — Alteram a freqüência dos pulsos de GnRH e diminuem a responsividade da adeno-hipófise ao GnRH. Os mecanismos secundários de prevenção da gravidez incluem alterações no peristaltismo da tuba uterina, na receptividade do endométrio e nas secreções mucosas cervicais que, em seu conjunto, impedem o transporte apropriado do ovo e dos espermatozóides***				
Norgestrel **Noretindrona** **Acetato de medroxiprogesterona (injetável)** **Etonogestrel (implante de silicone)**	Contracepção	Períodos irregulares, hipersensibilidade das mamas, náusea, tonteira, cefaléia	Doença hepática aguda Tumores hepáticos benignos ou malignos Câncer de mama diagnosticado ou suspeito Gravidez	É comum a ocorrência de sangramento inesperado e de períodos menstruais pouco intensos e irregulares durante o primeiro ano de administração O acetato de medroxiprogesterona pode ser administrado por via parenteral a cada 3 meses Um implante de silicone que libera etonogestrel mostra-se efetivo por um período de 3 anos O levonorgestrel oral pode ser utilizado para contracepção de emergência

(*Continua*)

Resumo Farmacológico — Capítulo 28 Farmacologia da Reprodução (*Continuação*)

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
ANDRÓGENOS UTILIZADOS PARA REPOSIÇÃO HORMONAL ***Mecanismo — Reposição de testosterona para produzir efeitos androgênicos, incluindo crescimento e maturação da próstata, das glândulas seminais, do pênis e do escroto, desenvolvimento da distribuição masculina dos pêlos, aumento da laringe, espessamento das cordas vocais e alterações na musculatura e distribuição da gordura do corpo***				
Enantato de testosterona **Cipionato de testosterona**	Hipogonadismo	*Síndrome de icterícia colestática, carcinoma hepático, hiperplasia prostática benigna, câncer de próstata* Acne, ginecomastia, irritação oral com administração bucal, irritação da pele com liberação transdérmica do fármaco, transferência potencial para a mulher com a formulação de gel tópico, cefaléia	Câncer de mama em homens Câncer de próstata Gravidez quando utilizado em mulheres	Foram desenvolvidas diversas vias de administração para a terapia de reposição com testosterona; a reposição de testosterona pode ser administrada por via intramuscular, transdérmica e via tópica com formulação de gel; o sistema de liberação transdérmica tem a vantagem de que os níveis plasmáticos de testosterona permanecem relativamente constantes, além de transpor o metabolismo hepático de primeira passagem; a testosterona também pode ser administrada na forma de comprimido que adere à mucosa bucal A terapia de reposição androgênica só deve ser oferecida a homens com sinais e sintomas consistentes de hipogonadismo e com baixos níveis plasmáticos de testosterona (<3,0 ng/ml); a testosterona não deve ser administrada a homens com câncer de próstata Alguns atletas fazem uso abusivo de andrógenos através de auto-administração de níveis supraterapêuticos

29

Farmacologia do Pâncreas Endócrino

Aimee D. Shu, Martin G. Myers, Jr., e Steven E. Shoelson

Introdução
Caso
Bioquímica e Fisiologia
Anatomia do Pâncreas
Homeostasia Energética
Estado Pós-Prandial
Jejum
Insulina
Bioquímica
Secreção
Ação nos Tecidos-Alvo
Glucagon
Somatostatina
Peptídio Glucagon-Símile-1 (GLP-1)
Fisiopatologia
Diabetes Melito
Diabetes Tipo I
Diabetes Tipo II
Morbidade e Mortalidade
Hiperinsulinemia
Classes e Agentes Farmacológicos
Terapia do Diabetes
Estratégias da Terapia
Inibidores da Absorção Intestinal de Glicose:
Inibidores da α-Glicosidase
Reposição de Insulina: Insulina Exógena
Secretagogos da Insulina: Sufoniluréias e Meglitinidas
Sensibilizadores da Insulina: Tiazolidinedionas e Biguanidas
Agonistas do GLP-1 e Compostos Miméticos
Terapia de Combinação
Terapia de Hiperinsulinemia
Glucagon como Agente Terapêutico
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Este capítulo trata da fisiologia e da farmacologia dos hormônios pancreáticos insulina, glucagon e somatostatina. Como o diabetes melito — causado pela ausência ou insuficiência funcional de insulina — constitui, clinicamente, a doença mais comum desses eixos endócrinos, a maior parte deste capítulo está dedicada à fisiologia e à farmacologia da insulina. Os estudantes de medicina poderão ter interesse em observar que Charles Best, um estudante de quarto ano de medicina no Canadá, desempenhou um papel significativo na identificação da insulina. Juntamente com seu mentor, Frederick Banting, Best isolou um extrato pancreático de cães capaz de reduzir o nível de glicemia em cães e seres humanos diabéticos. Embora o Prêmio Nobel de medicina ou fisiologia de 1923 tenha sido conjuntamente outorgado ao cirurgião Frederick Banting e ao fisiologista J. J. R. MacLeod, Banting compartilhou o seu prêmio com Best.

■ Caso

Em seu *checkup* anual, a Sra. S, de 55 anos de idade, queixa-se de fadiga e micção freqüente (poliúria), mesmo à noite. Relata também que está ingerindo grandes quantidades de água (polidipsia) para saciar a sede. Embora esses sintomas já estejam ocorrendo há algum tempo e agora estejam se agravando, a Sra. S tem dificuldade em lembrar com precisão o momento exato de seu início. Nega outros sintomas urinários, como dor durante a micção, presença de sangue na urina, gotejamento e incontinência. A história clínica pregressa é notável pela hiperlipidemia de 10 anos de duração. Ambos os pais da Sra. S morreram de coronariopatia no início da sexta década de vida.

Ao exame físico, a Sra. S está moderadamente obesa, porém com aparência normal sob os demais aspectos. Detecta-se a presença de glicose na urina, porém as proteínas e cetonas estão ausentes. O exame de sangue revela níveis elevados de glicose (240 mg/dL), aumento do colesterol total (340 mg/dL) e nível de HbA1c, uma medida da glicose ligada de modo covalente à hemoglobina, de 9,2%. O médico explica à Sra. S que ela tem diabetes melito do tipo II. Nessa doença, o corpo não consegue responder normalmente à insulina (resistência à insulina) e é incapaz de produzir uma quantidade de insulina suficiente para superar essa resistência.

O médico discute com a Sra. S a importância de diminuir a ingestão de calorias e aumentar os exercícios físicos para melhorar o estado metabólico. O médico também prescreve metformina (uma biguanida) para o diabetes.

QUESTÕES

- **1.** Quais as ações celulares e moleculares da insulina?
- **2.** Qual a etiologia do diabetes melito e em que aspectos o diabetes melito Tipo I difere do diabetes melito Tipo II?

- **3.** O que os níveis de glicemia e de HbA1c revelam sobre o diabetes da Sra. S? Existem circunstâncias nas quais um dos parâmetros pode estar elevado, enquanto outro pode estar normal?
- **4.** Além de aliviar a poliúria e a polidipsia, por que é importante controlar o diabetes da Sra. S (isto é, quais as complicações agudas e crônicas que podem surgir)?
- **5.** Quais os mecanismos de ação dos vários agentes farmacológicos utilizados no tratamento do diabetes: inibidores da α-glicosidase, sulfoniluréias, meglitinidas, tiazolidinedionas, biguanidas e compostos miméticos do GLP-1? A metformina constitui um tratamento apropriado para a Sra. S?

BIOQUÍMICA E FISIOLOGIA

ANATOMIA DO PÂNCREAS

O pâncreas é um órgão glandular que contém tecido tanto exócrino quanto endócrino. A porção exócrina — que constitui 99% da massa pancreática — secreta bicarbonato e enzimas digestivas no trato gastrintestinal (GI). Espalhadas dentro do tecido exócrino, encontram-se pequenas ilhas de tecido endócrino que secretam hormônios diretamente no sangue e cujo número atinge quase um milhão. Essas minúsculas glândulas endócrinas, coletivamente denominadas **ilhotas de Langerhans**, incluem vários tipos celulares diferentes, que secretam hormônios diferentes. As **células α** liberam **glucagon**; as **células β** liberam **insulina**; as **células δ** liberam **somatostatina** e gastrina; e as células PP liberam polipeptídio pancreático.

HOMEOSTASIA ENERGÉTICA

O armazenamento de nutrientes para posterior liberação na circulação permite que a vida prossiga na ausência de ingestão contínua de alimentos. A insulina e o glucagon constituem os principais hormônios envolvidos no controle da captação, utilização, armazenamento e liberação desses nutrientes. A insulina promove a captação e o armazenamento da glicose e de outras pequenas moléculas que contêm energia. Os **hormônios "contra-reguladores"** — glucagon, catecolaminas (isto é, norepinefrina e epinefrina do sistema nervoso simpático e da medula supra-renal), glicocorticóides (isto é, cortisol do córtex da supra-renal) e hormônio do crescimento (da hipófise) — antagonizam a ação da insulina e promovem a liberação de nutrientes (ver Quadro 29.1). O nível de glicemia é facilmente medido e proporciona uma orientação acurada sobre o equilíbrio da insulina e dos hormônios contra-reguladores. Esse equilíbrio normalmente mantém os níveis de glicose dentro de uma faixa estreita (70–120 mg/dL), independentemente da ingestão recente de alimentos. A hipoglicemia é perigosa, visto que os órgãos do corpo — particularmente o cérebro — dependem de um suprimento constante de glicose para o seu funcionamento apropriado. Por outro lado, a hiperglicemia crônica é tóxica para numerosas células e tecidos.

O hormônio **leptina** recém-identificado regula o balanço energético a longo prazo e a resposta neuroendócrina ao armazenamento de energia. A leptina é secretada pelos adipócitos, e a sua concentração no plasma é proporcional à massa total de gordura. Por conseguinte, a leptina sinaliza ao sistema nervoso central a quantidade de energia — na forma de tecido adiposo — que é armazenada no corpo. A leptina promove a anorexia

QUADRO 29.1 Efeitos de Hormônios Selecionados sobre a Homeostasia Energética

HORMÔNIO	FONTE	TECIDOS-ALVO	AÇÃO
Glucagon	Célula α (pâncreas)	Fígado (tecido adiposo, músculo esquelético)	Promove a glicogenólise e a gliconeogênese no fígado
Insulina	Célula β (pâncreas)	Fígado (tecido adiposo, músculo esquelético)	Promove a captação de glicose, de aminoácidos e de ácidos graxos do sangue para o interior das células, onde são armazenados na forma de glicogênio, proteínas e triglicerídios
Somatostatina	Célula δ (pâncreas) Trato GI Hipotálamo	Outras células das ilhotas, trato GI, cérebro e hipófise	Diminui a liberação de insulina e de glucagon Diminui a motilidade do trato GI e a liberação de hormônios Diminui a secreção de hormônio do crescimento
Epinefrina	Medula da supra-renal	Numerosos	Promove a glicogenólise no fígado Lipolítica através da ativação da lipase sensível a hormônio
Cortisol	Córtex da supra-renal	Numerosos	Antagoniza a ação da insulina nos tecidos-alvo Promove a gliconeogênese no fígado e a degradação da proteína no músculo
GLP-1	Íleo	Pâncreas endócrino, estômago, cérebro, coração	Aumenta a massa de células β e a secreção de insulina Retarda o esvaziamento gástrico Diminui a ingestão de alimento e a secreção de glucagon
Leptina	Adipócitos	SNC (hipotálamo basomedial)	Sinaliza a suficiência das reservas de energia do corpo, diminui a ingestão de alimentos, permite funções neuroendócrinas que consomem energia

Do ponto de vista fisiológico, a insulina e o glucagon constituem os dois hormônios mais importantes que controlam a homeostasia da glicose. A insulina promove o armazenamento de energia nos tecidos-alvo. O glucagon, a epinefrina, o cortisol e o hormônio do crescimento—os hormônios "contra-reguladores"—atuam no sentido de elevar o nível de glicemia e, portanto, reverter os efeitos da insulina. Ao atuar como "sensor de gordura", a leptina sinaliza as reservas corporais totais de energia e regula o balanço energético a longo prazo. GI, gastrintestinal; GLP-1, peptídio glucagon-símile-1.

(diminuição do apetite) e permite ao sistema endócrino desempenhar funções que consomem energia, como crescimento, reprodução e manutenção de uma alta intensidade de metabolismo. Alternativamente, a ausência de leptina nos estados de inanição resulta em aumento do apetite e comprometimento das funções que consomem energia.

Estado Pós-Prandial

Depois de uma refeição, os carboidratos complexos são decompostos a monossacarídios (por exemplo, glicose, galactose e frutose) na luz do trato GI e transportados nas células epiteliais GI por uma combinação de transportadores ativos e passivos da membrana apical. A seguir, os açúcares são transferidos por transportadores da membrana basal do citosol das células epiteliais para os espaços intercelulares, a partir dos quais os açúcares prosseguem nos capilares. Quando a glicose no sangue é captada pelas células β do pâncreas, as células liberam insulina nos capilares, que acabam drenando na veia porta. Por conseguinte, o fígado recebe as maiores concentrações de insulina, juntamente com os nutrientes que foram absorvidos do trato digestório. *O fígado e os outros tecidos de armazenamento de energia, como o músculo esquelético e o tecido adiposo, constituem os principais alvos teciduais da insulina* (Fig. 29.1). As ações locais da insulina nas ilhotas de Langerhans também suprimem a secreção de glucagon pelas células α pancreáticas.

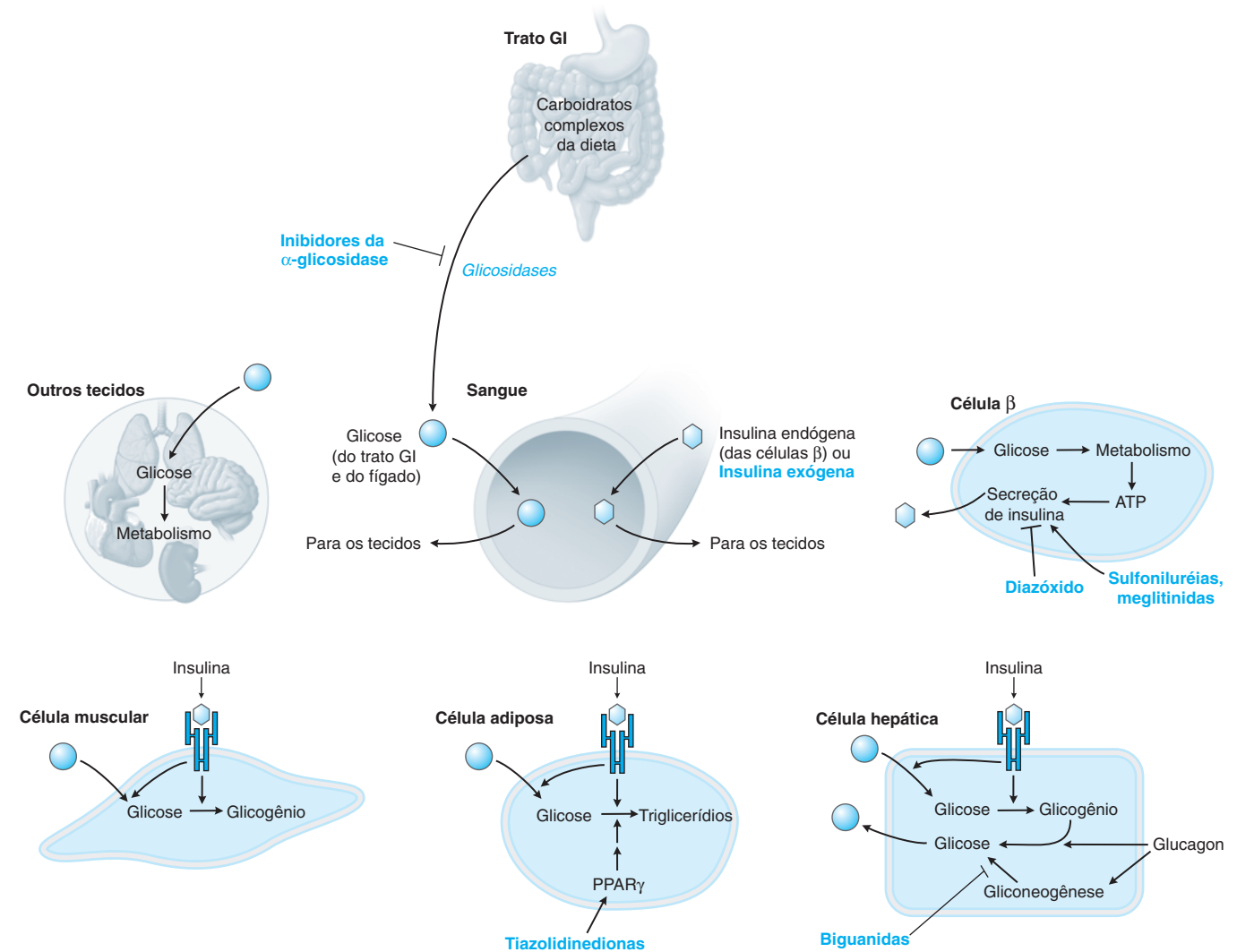



Fig. 29.1 Regulação fisiológica e farmacológica da homeostasia da glicose. Os carboidratos complexos da dieta são degradados a açúcares simples no trato GI, sob a ação de glicosidases. A seguir, os açúcares simples são absorvidos pelas células epiteliais GI e transportados no sangue. A glicose no sangue é captada por todos os tecidos metabolicamente ativos do corpo. Nas células β do pâncreas, o metabolismo da glicose aumenta os níveis de ATP citosólico, que estimula a secreção de insulina. Em seguida, a insulina atua sobre receptores de insulina na membrana plasmática dos tecidos-alvo (músculo, tecido adiposo, fígado), aumentando a captação de glicose e o seu armazenamento na forma de glicogênio ou triglicerídios. A glicose também é captada por outras células e tecidos para suprir o metabolismo. Nas células musculares, a insulina promove o armazenamento da glicose sob a forma de glicogênio. Nas células adiposas, a insulina promove a conversão da glicose em triglicerídios. O receptor γ ativado pelo proliferador peroxissômico (PPARγ) também promove a conversão da glicose em triglicerídios nas células adiposas. Nas células hepáticas, a insulina promove o armazenamento da glicose sob a forma de glicogênio. O glucagon promove tanto a gliconeogênese quanto a conversão do glicogênio em glicose; a glicose gerada pela gliconeogênese ou a partir do glicogênio é transportada da célula hepática para o sangue. Observe que a glicose proveniente dos carboidratos complexos da dieta e a insulina secretada pelas células β do pâncreas chegam ao fígado em altas concentrações através da circulação porta (*não ilustrada*). As intervenções farmacológicas que diminuem os níveis de glicemia incluem: inibição das α-glicosidases intestinais; administração de insulina exógena; uso de sulfoniluréias ou meglitinidas para aumentar a secreção de insulina pelas células β; e uso de biguanidas ou tiazolidinedionas para aumentar a ação da insulina no fígado e nas células adiposas, respectivamente. Os compostos miméticos do GLP-1 diminuem os níveis de glicemia através de vários mecanismos complementares (*não indicados*). O diazóxido inibe a secreção de insulina pelas células β do pâncreas.

Jejum

À medida que a concentração plasmática de glicose diminui, as células α do pâncreas passam a liberar quantidades crescentes de glucagon, enquanto as células β secretam quantidades decrescentes de insulina. Ao contrário da insulina, que promove a captação celular da glicose no estado pós-prandial, o glucagon mobiliza a glicose do fígado ao estimular a gliconeogênese e a glicogenólise. À medida que o jejum prossegue, os níveis de catecolaminas e de glicocorticóides também aumentam, promovendo a liberação de ácidos graxos do tecido adiposo e a degradação das proteínas a aminoácidos no músculo.

INSULINA

Bioquímica

A insulina é uma proteína de 51 aminoácidos, constituída por duas cadeias peptídicas ligadas por duas pontes dissulfeto. Seu nome provém do latim *insula* (que significa "ilha", referindo-se às ilhotas de Langerhans. O pâncreas humano contém aproximadamente 8 mg de insulina, dos quais 0,5 a 1,0 mg são secretados diariamente (e substituídos através da síntese contínua do hormônio). A insulina é inicialmente sintetizada nas células β do pâncreas na forma de pré-pró-insulina, que é clivada a pró-insulina e, a seguir, processada em insulina e peptídio de conexão (C) livre (Fig. 29.2).

Secreção

As células β do pâncreas em repouso suspendem a secreção de insulina, que é pré-formada e armazenada em vesículas secretoras logo abaixo da membrana plasmática. A baixa taxa basal de secreção de insulina aumenta drasticamente com a exposição das células à glicose. O metabolismo da glicose aumenta a **relação ATP/ADP** intracelular, que estimula a secreção de insulina (ver adiante).

A glicose plasmática difunde-se ao longo de seu gradiente de concentração para o interior da célula β, através de um transportador específico da membrana plasmática, o **GLUT2**. Na presença de níveis plasmáticos elevados de glicose (por exemplo, no estado pós-prandial), uma maior quantidade de glicose sofre difusão na célula, onde é fosforilada a glicose-6-fosfato pela hexocinase, seguindo, portanto, pela via glicolítica. Através da glicólise e do ciclo do ácido cítrico, o metabolismo da glicose gera ATP e aumenta a relação ATP/ADP na célula β. A relação ATP/ADP modula a atividade de um **canal de K^+ sensível ao ATP (canal de K^+/ATP)** que atravessa a membrana. *Quando aberto, esse canal hiperpolariza a célula permitindo um efluxo de K^+ e impulsionando o potencial de membrana para o potencial de Nernst para o K^+; quando fechado, a célula sofre despolarização*. Como o ATP inibe o canal, enquanto o ADP o ativa, a presença de uma elevada relação ATP/ADP intracelular determina o fechamento do canal de K^+/ATP. A conseqüente despolarização da célula ativa os canais de Ca^{2+} regulados por voltagem, que medeiam o influxo de Ca^{2+} extracelular. O aumento do $[Ca^{2+}]$ intracelular estimula a exocitose das vesículas que contêm insulina. Em contrapartida, em condições de concentrações relativamente baixas de glicose extracelular (por exemplo, em jejum), a célula β apresenta uma baixa relação ATP/ADP. Nessa situação, os canais de K^+/ATP permanecem abertos, e a célula β é mantida em um estado hiperpolarizado, que impede o influxo de Ca^{2+} e a secreção de insulina (Fig. 29.3).

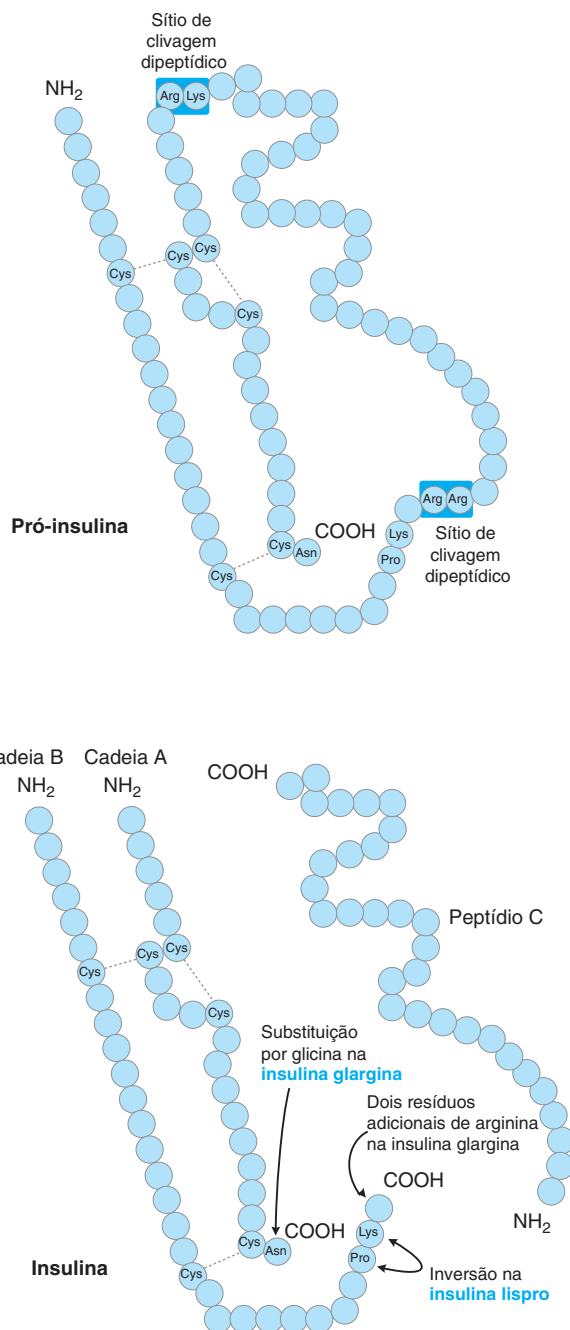



Fig. 29.2 Processamento da insulina humana. A pré-pró-insulina é sintetizada e exportada no retículo endoplasmático, onde o peptídio de sinalização (*não ilustrado*) é clivado, gerando a pró-insulina (**painel superior**). As pontes de dissulfeto intramoleculares (cys–cys) ajudam no dobramento correto da pró-insulina. A pró-insulina é transportada para vesículas secretoras, onde convertases do pró-hormônio atuam sobre sítios de clivagem dipeptídicos na pró-insulina (*boxes*), produzindo insulina e peptídio de conexão (*C*). Duas pontes de dissulfeto ajudam a manter as cadeias A e B da insulina unidas. A insulina e o peptídio C são secretados pela célula β do pâncreas (**painel inferior**). Na lispro, uma insulina artificial desenvolvida para sofrer absorção mais rápida após a sua injeção, há transposição de um resíduo de prolina e de lisina na extremidade terminal COOH da cadeia B da insulina; essa pequena alteração não afeta a capacidade da molécula de ligar-se ao receptor de insulina ou de mediar a ação da insulina. Na insulina glargina, uma asparagina da cadeia A é substituída por glicina, e são acrescentadas duas argininas à extremidade terminal COOH da cadeia B. Essas modificações retardam a absorção da insulina glargina em relação à insulina regular.

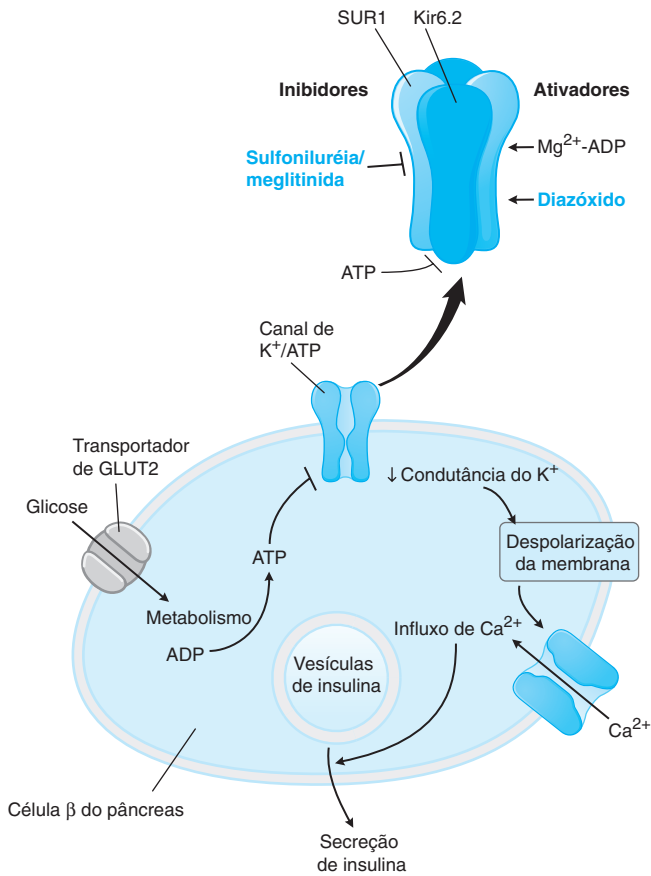



Fig. 29.3 Regulação fisiológica e farmacológica da liberação de insulina pelas células β do pâncreas. No estado basal, a membrana plasmática da célula β encontra-se hiperpolarizada, e a taxa de secreção de insulina da célula é baixa. A glicose, quando presente, penetra na célula através de transportadores GLUT2 na membrana plasmática e é metabolizada, gerando ATP intracelular. O ATP liga-se ao canal de K^+/ATP da membrana plasmática, inibindo-o. A inibição do canal de K^+/ATP diminui a condutância de K^+ da membrana plasmática; a conseqüente despolarização da membrana ativa os canais de Ca^{2+} regulados por voltagem e, portanto, estimula o influxo de Ca^{2+}. O Ca^{2+} medeia a fusão das vesículas secretoras que contêm insulina com a membrana plasmática, resultando em secreção da insulina. O canal de K^+/ATP, um octâmero composto das subunidades Kir6.2 e SUR1, constitui o alvo de diversos reguladores fisiológicos e farmacológicos. O ATP liga-se a Kir6.2 e inibe essa subunidade, enquanto as sulfoniluréias e as meglitinidas ligam-se a SUR1, inibindo-a; todos esses três agentes promovem a secreção de insulina. O composto mimético do GLP-1, exenatida, que atua como agonista nos receptores de GLP-1 acoplados à proteína G na membrana plasmática da célula β pancreática, também estimula a secreção de insulina dependente de glicose. Essa ação da exenatida parece ser mediada por um aumento do AMP cíclico intracelular e pode envolver um efeito indireto sobre o canal de K^+/ATP (*não ilustrado*). O Mg^{2+}-ADP e o diazóxido ligam-se à subunidade SUR1 e a ativam, inibindo, assim, a secreção de insulina. (Para maior clareza, apenas quatro das oito subunidades do canal de K^+/ATP estão ilustradas.)

Os canais de K^+/ATP são estruturas octaméricas que contêm 4 subunidades de Kir6.x e 4 subunidades de SURx, onde "x" indica uma de várias isoformas. O tetrâmero Kir6.x forma o poro do canal de K^+/ATP, enquanto as moléculas SUR associadas regulam a sensibilidade do canal ao ADP e a agentes farmacológicos. Ambas as subunidades Kir e SUR precisam ser expressas para inserção de um canal funcional na membrana plasmática. O canal da célula β do pâncreas é composto de subunidades Kir6.2 e SUR1. Os canais de K^+/ATP constituídos de isoformas Kir6.2 e SUR1 também são expressos em alguns neurônios, enquanto os canais encontrados no músculo cardíaco e no músculo liso expressam isoformas SUR2. Além disso, alguns canais das células musculares lisas contêm Kir6.1 em lugar de Kir6.2. A ocorrência de mutações em Kir6.2 ou SUR1 pode resultar em hipoglicemia hiperinsulinêmica, visto que a célula β é continuamente despolarizada na ausência de atividade do canal K^+/ATP. No futuro, a elucidação dos mecanismos que regulam a expressão tecidual específica das diferentes isoformas Kir6 e SUR poderá levar ao desenvolvimento de agentes farmacológicos mais específicos para o tratamento do diabetes melito Tipo II.

Kir6.2 liga-se diretamente ao ATP (embora os modelos de ligação de nucleotídios relevantes não tenham sido identificados), e essa ligação do ATP inibe a condutância de K^+ do canal. SUR1 aumenta a sensibilidade do canal Kir6.2 ao ATP; SUR1 também confere sensibilidade do canal ao ADP e à maioria dos fármacos que regulam a atividade do canal de K^+/ATP. SUR1 contém duas dobras de ligação de nucleotídios que coordenam o ADP complexado com Mg^{2+} (Mg^{2+}-ADP). A ligação Mg^{2+}-ADP a SUR1 ativa o canal e, portanto, inibe a ligação de insulina quando a relação ATP/ADP está baixa.

Além da glicose plasmática, os estimuladores da liberação de insulina incluem diversas substâncias energéticas que atuam no sentido de aumentar a relação ATP/ADP intracelular, incluindo alguns açúcares diferentes da glicose, aminoácidos e ácidos graxos. A atividade do sistema nervoso parassimpático e os hormônios GI, o **peptídio glucagon-símile-1 (GLP-1)** e o polipeptídio insulinotrópico dependente de glicose (GIP) também diminuem a atividade do canal de K^+/ATP (e, conseqüentemente, estimulam a secreção de insulina) através de vias mediadas pela proteína G. A exposição das células β a nutrientes promove não apenas a secreção de insulina, como também a sua transcrição, tradução, processamento e acondicionamento.

Ação nos Tecidos-Alvo

A insulina liga-se a receptores presentes na superfície das células alvo. Apesar de praticamente todos os tecidos expressarem **receptores de insulina**, os tecidos que armazenam energia (fígado, músculo e tecido adiposo) expressam níveis muitos mais elevados de receptores de insulina e, por conseguinte, constituem os principais tecidos-alvo da insulina. O receptor de insulina (Fig. 29.4) é uma glicoproteína constituída por quatro subunidades ligadas por dissulfeto, incluindo duas subunidades α extracelulares e duas subunidades β. Cada uma das subunidades β é composta de um curto domínio extracelular, um domínio transmembrana e uma cauda intracelular que contém um domínio de tirosinocinase. A ligação da insulina à porção extracelular do receptor de insulina ativa a tirosinocinase intracelular, resultando em "autofosforilação" da tirosina na subunidade β adjacente e em fosforilação de várias outras proteínas intracelulares — entre as quais as mais importantes são as **proteínas-substrato do receptor de insulina (proteínas-IRS)**. As proteínas-IRS com tirosina fosforilada recrutam uma variedade de segundos mensageiros protéicos, que contêm domínios de homologia 2 src (SH2) de ligação de fosfotirosina. A **fosfatidilinositol 3′-cinase (PI3-cinase)** Tipo IA é um desses segundos mensageiros protéicos que parecem ser importantes em muitos aspectos da ação da insulina.

Embora os detalhes que ligam esses segundos mensageiros dos receptores de insulina aos efeitos metabólicos da insulina ainda continuem sendo objeto de pesquisa, os efeitos metabólicos da ação da insulina já estão bem estabelecidos: *a insulina*

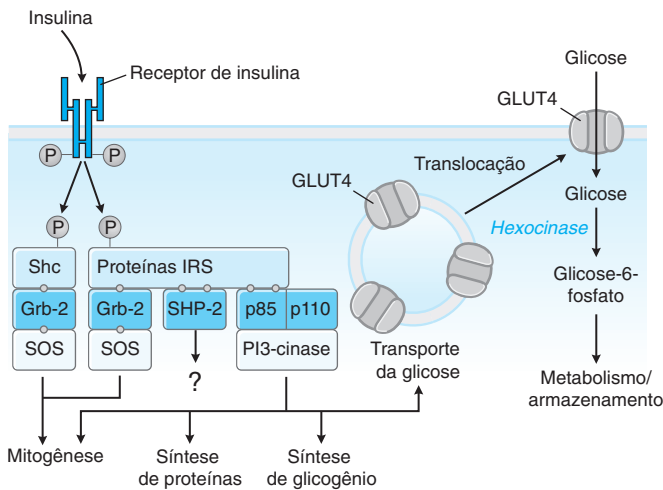



Fig. 29.4 Efeitos distais da ativação dos receptores de insulina. O receptor de insulina é um heterotetrâmero de superfície celular, composto por duas subunidades α e duas subunidades β. As subunidades α são totalmente extracelulares, enquanto as subunidades β contêm domínios extracelular, transmembrana e intracelular. A ligação da insulina à porção extracelular do receptor ativa domínios de tirosinocinase nas regiões intracelulares das subunidades β. Esses domínios de tirosinocinase medeiam a "autofosforilação" do receptor (na verdade, cada subunidade β fosforila a outra) e a fosforilação da tirosina de substratos protéicos citoplasmáticos, incluindo Shc e proteínas-substrato do receptor de insulina (IRS). A Shc fosforilada promove a mitogênese. As proteínas IRS fosforiladas interagem com muitas outras proteínas de sinalização (Grb-2, SHP-2, p85 e p110), produzindo alterações na função celular. A interação de IRS com p85 e p110 recruta a fosfatidilinositol 3′-cinase (PI3-cinase). A PI3-cinase ativa cascatas de sinalização que controlam numerosos aspectos da ação celular da insulina, incluindo transporte de glicose (através da translocação dos transportadores de glicose GLUT4 para a superfície celular), a síntese de proteínas e a síntese de glicogênio. A glicose que penetra na célula sofre rápida fosforilação pela hexocinase e, subseqüentemente, é utilizada para metabolismo ou armazenada na célula, sob a forma de glicogênio ou triglicerídios.

constitui o hormônio anabólico (de armazenamento de energia) clássico (Fig. 29.1). No fígado, a insulina aumenta a atividade da glicocinase, mediando, dessa maneira, a fosforilação e o seqüestro da glicose nos hepatócitos. Esse suprimento aumentado de glicose nos hepatócitos fornece a energia necessária para a síntese de glicogênio, a glicólise e a síntese de ácidos graxos. A ativação das glicogênio e ácido graxo sintases pela insulina e a inibição da glicogênio fosforilase e das enzimas gliconeogênicas combinam-se para intensificar ainda mais os processos anabólicos.

No músculo esquelético e no tecido adiposo, a insulina estimula a translocação do transportador de glicose responsivo à insulina, GLUT4, das vesículas intracelulares para a superfície celular. Por sua vez, a translocação do GLUT4 facilita o movimento de glicose para o interior das células. No músculo, a insulina também aumenta a captação de aminoácidos, estimula o mecanismo de síntese de proteínas ribossômicas e promove a atividade da glicogênio sintase e o armazenamento subseqüente do glicogênio. No tecido adiposo, a insulina promove a expressão da lipoproteína lipase, que hidrolisa os triglicerídios a partir das lipoproteínas circulantes para captação nos adipócitos. Uma vez no interior da célula adiposa, a glicose e os ácidos graxos são armazenados predominantemente na forma de triglicerídios. Esse processo é potencializado pela ativação de outras enzimas lipogênicas, incluindo piruvato cinase, piruvato desidrogenase, acetil-CoA carboxilase e glicerol fosfato aciltransferase, bem como pela desativação da lipase sensível ao hormônio, que degrada os triglicerídios. A insulina é rapidamente degradada por enzimas, denominadas insulinases, no fígado e no rim; sua meia-vida circulante é de 6 minutos.

GLUCAGON

O glucagon — um polipeptídio de cadeia simples de 29 aminoácidos — é um hormônio catabólico (de liberação de energia), secretado pelas células α do pâncreas. Quando os níveis plasmáticos de glicose estão baixos, o glucagon mobiliza a glicose, a gordura e a proteína dos locais de armazenamento para uso como fontes de energia. Além dos baixos níveis de glicose e dos níveis elevados de insulina, os estímulos para a secreção de glucagon incluem a atividade do sistema nervoso simpático, o estresse, o exercício e a presença de níveis plasmáticos elevados de aminoácidos (visto que estes últimos indicam um estado de inanição). A ligação do glucagon a seu receptor acoplado à proteína G na membrana plasmática das células-alvo aumenta o cAMP intracelular e ativa a proteinocinase A, uma serina/treonina cinase. O principal local de ação do glucagon é o fígado, onde promove a glicogenólise e a gliconeogênese (Fig. 29.1). O glucagon também promove a lipólise no tecido adiposo. O fígado e os rins degradam o glucagon; à semelhança da insulina, a sua meia-vida circulante é de cerca de 6 minutos.

SOMATOSTATINA

A somatostatina — um peptídio de 14 aminoácidos — é produzida em múltiplos locais, incluindo células δ do pâncreas, trato gastrintestinal e hipotálamo. A somatostatina exerce vários efeitos inibitórios. Em primeiro lugar, diminui a secreção tanto da insulina quanto do glucagon. Em segundo lugar, inibe a motilidade do trato GI. Em terceiro lugar, inibe a secreção do hormônio tireoestimulante, do hormônio do crescimento e de diversos hormônios GI. Os estímulos para a liberação de somatostatina assemelham-se àqueles para a liberação de insulina: níveis plasmáticos elevados de glicose, aminoácidos e ácidos graxos. A liberação local de somatostatina permite ao hormônio atuar de modo parácrino. A meia-vida circulante da somatostatina é de apenas 2 minutos.

PEPTÍDIO GLUCAGON-SÍMILE-1 (GLP-1)

O **peptídio glucagon-símile-1** (GLP-1, *glucagon-like peptide-1*) é um hormônio produzido primariamente nas células enteroendócrinas (células L) da parte distal do intestino delgado (íleo). O GLP-1 é codificado pelo gene do glucagon; o pró-glucagon é alternativamente processado em glucagon nas células α do pâncreas ou em GLP-1 e outros peptídios nas células L intestinais. As formas bioativas do GLP-1 têm um comprimento de 29 ou 30 aminoácidos. O GLP-1 é liberado das células L durante a absorção de nutrientes no trato GI. GLP-1 exerce uma variedade de efeitos fisiológicos em vários tecidos-alvo diferentes. No pâncreas, o GLP-1 aumenta a secreção de insulina e suprime a do glucagon. O GLP-1 atua no estômago, retardando o esvaziamento gástrico; além disso, diminui o apetite através de sua ação no hipotálamo. O GLP-1 possui meia-vida curta na circulação (1–2 minutos), devido à sua degradação enzimática pela dipeptidil peptidase IV (DPP-IV).

FISIOPATOLOGIA

DIABETES MELITO

Já no ano 200 d.C., o médico grego Areteu observou que certos pacientes tinham sede insaciável e micção excessiva. Deu a essa doença o nome de "*diabetes*", cujo significado, em grego, é "sifão" ou "que passa através de". Posteriormente, os médicos acrescentaram "*mellitus*" (do latim, "melado, doce") ao nome da doença após verificarem que os pacientes diabéticos produziam uma urina contendo açúcar. A designação *diabetes mellitus* também diferencia essa doença do *diabetes insipidus* (ver Cap. 25), em que a desregulação da resposta ao hormônio antidiurético (ADH) inibe a reabsorção de água nos ductos coletores do néfron, resultando na produção de quantidades copiosas de urina diluída.

A síndrome do diabetes melito resulta de um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia (Quadro 29.2). A hiperglicemia pode resultar de uma ausência absoluta de insulina [**diabetes melito Tipo I**, também denominado *diabetes melito insulino-dependente* (DMID) ou *diabetes de início juvenil*] ou de uma insuficiência relativa de produção de insulina na presença de resistência à insulina [**diabetes melito Tipo II**, também denominado *diabetes melito não-insulino-dependente* (DMNID) ou *diabetes de início no adulto*].

Diabetes Tipo I

O diabetes melito Tipo I, que é responsável por 5 a 10% dos casos nos Estados Unidos, resulta da destruição auto-imune das células β no pâncreas. Na ausência de células β, a insulina não é sintetizada nem liberada, e a concentração de insulina circulante aproxima-se de zero. Na ausência de insulina, os tecidos sensíveis à insulina não conseguem captar e armazenar glicose, aminoácidos e lipídios, até mesmo na presença de níveis plasmáticos circulantes elevados dessas substâncias energéticas. *A ação dos hormônios contra-reguladores, sem qualquer oposição, induz uma resposta semelhante à inanição pelas células e tecidos do corpo*. Assim, a glicogenólise e a gliconeogênese prosseguem sem qualquer regulação no fígado, liberando glicose na circulação, mesmo quando os níveis de glicemia estão elevados. O tecido muscular degrada as proteínas e libera aminoácidos, que são transportados até o fígado como substâncias energéticas para a gliconeogênese. No tecido adiposo, os triglicerídios também são degradados e liberados na circulação. Além disso, o fígado efetua a degradação de ácidos graxos para uso como substâncias gliconeogênicas e para exportação na forma de corpos cetônicos, passíveis de serem utilizados pelo cérebro como combustível. Essas cetonas consistem em β-hidroxibutirato e acetoacetato. A presença de concentrações excessivamente altas desses ácidos pode causar depleção do bicarbonato sérico, resultando finalmente em um estado de acidose metabólica, denominada **cetoacidose diabética (CAD)**. A CAD é uma emergência médica grave e potencialmente fatal, que exige tratamento agressivo imediato.

Nos pacientes diabéticos, os níveis de glicemia ultrapassam a capacidade do rim de reabsorver a glicose a partir do filtrado glomerular, e a glicose que permanece na urina produz diurese osmótica, bem como urina "adocicada". Esse fenômeno provoca a *poliúria* e subseqüente *polidipsia* apresentadas por muitos pacientes diabéticos. Apesar de o apetite ser estimulado — resultando em fome excessiva ou *polifagia* —, os pacientes perdem peso, visto que os nutrientes da dieta não podem ser armazenados.

QUADRO 29.2 Diabetes Melito Tipo I e Tipo II

	TIPO I	TIPO II
Etiologia	Destruição auto-imune das células β do pâncreas	Resistência à insulina, com função inadequada das células β para compensação
Níveis de insulina	Ausentes ou insignificantes	Tipicamente mais altos do que o normal
Ação da insulina	Ausente ou insignificante	Diminuída
Resistência à insulina	Não como parte da síndrome, embora possa estar presente (por exemplo, em pacientes obesos)	Sim
Idade de início	Tipicamente <30 anos de idade	Tipicamente >40 anos de idade
Complicações agudas	Cetoacidose Consunção	Hiperglicemia (podendo resultar em convulsões e coma hiperosmóticos)
Complicações crônicas	Neuropatia Retinopatia Nefropatia Doença vascular periférica Coronariopatia	Iguais às do Tipo I
Intervenções farmacológicas	Insulina	Dispõe-se de várias classes de fármacos, incluindo insulina se outras formas de terapia não tiverem sucesso

Tanto o diabetes melito Tipo I quanto o Tipo II estão associados a níveis elevados de glicemia, porém as duas doenças resultam de vias fisiopatológicas distintas. No diabetes melito Tipo I, observa-se uma ausência absoluta de insulina secundária à destruição auto-imune das células β do pâncreas. A etiologia do diabetes Tipo II não está tão bem elucidada, mas parece envolver uma redução da sensibilidade à insulina e um nível inadequado de produção compensatória de insulina pelas células β do pâncreas. Embora tanto o diabetes Tipo I quanto o Tipo II tenham complicações agudas diferentes (*ver o texto*), compartilham complicações crônicas semelhantes. A insulina constitui a intervenção farmacológica primária para o diabetes Tipo I, enquanto o diabetes Tipo II pode ser tratado com diversos fármacos diferentes.

O início da doença clínica no diabetes Tipo I é habitualmente súbito e, com freqüência, ocorre na infância ou na adolescência. A destruição efetiva das células β ocorre de modo gradual, porém as células β remanescentes são capazes de proporcionar uma quantidade suficiente de insulina até que aproximadamente 85% da população total de células β seja destruída, resultando no início súbito dos sintomas. Como 15% das células β ainda se encontram presentes nesse estágio, muitos pacientes apresentam uma fase de "lua-de-mel" de sua doença, com períodos intermitentes de produção adequada de insulina endógena até a ocorrência de perda completa e final de produção de insulina. Em muitos casos, observa-se uma síndrome "de tipo gripal" prodrômica algumas semanas antes da instalação do diabetes sintomático. Embora algumas hipóteses aventadas tenham sugerido que essa síndrome representa uma doença viral que deflagra uma reação auto-imune em indivíduos geneticamente predispostos, é possível que esses pacientes estejam, na realidade, reagindo a níveis aumentados de mediadores inflamatórios produzidos por uma reação auto-imune já iniciada.

A predisposição genética ao diabetes Tipo 1 está mais estreitamente mapeada em certos alelos do cromossomo 6. Esses alelos codificam antígenos leucocitários humanos (HLA), também denominados proteínas do *complexo de histocompatibilidade principal* (MHC), envolvidos na apresentação de antígenos no sistema imune. Outros *loci* genéticos também podem contribuir para o desenvolvimento do diabetes Tipo I. Na maioria dos pacientes com diabetes Tipo I, é possível detectar auto-anticorpos dirigidos contra proteínas das células β. Os fatores ambientais também influenciam o desenvolvimento da doença; se um membro de gêmeos idênticos for afetado, a incidência de diabetes Tipo I no outro gêmeo é de cerca de 50%.

Como os pacientes com diabetes melito Tipo I produzem pouca ou nenhuma insulina endógena, a terapia consiste em reposição com insulina exógena.

Diabetes Tipo II

O diabetes melito Tipo II, que responde por cerca de 90% dos casos nos Estados Unidos, afeta tipicamente indivíduos com mais de 40 anos de idade. A obesidade constitui o único fator de risco mais importante para o diabetes Tipo II, e 80% de todos os pacientes com diabetes melito Tipo II são obesos. Tipicamente, a doença desenvolve-se de modo gradual, sem qualquer sintoma óbvio no início. Com freqüência, o diabetes Tipo II é diagnosticado pela detecção de níveis de glicemia elevados em testes de triagem de rotina ou, como no caso descrito na introdução, após a doença se tornar grave o suficiente para causar poliúria e polidipsia.

Acredita-se que a progressão para o diabetes Tipo II comece com um estado de **resistência à insulina**. Os tecidos que antes eram normalmente responsivos à insulina tornam-se relativamente refratários à ação do hormônio e necessitam de níveis aumentados de insulina para responder de modo apropriado. Em muitos casos, a resistência à insulina resulta de obesidade ou de um estilo de vida sedentário, embora a predisposição molecular não esteja bem caracterizada nesses pacientes. Os pesquisadores descreveram defeitos no receptor de insulina, bem como defeitos de sinalização pós-receptores. Todavia, não se sabe ao certo se esses defeitos, se houver algum, possam constituir o evento primário na resistência à insulina. No início, a resistência à insulina é compensada por um aumento da produção de insulina pelas células β do pâncreas. Com efeito, muitos indivíduos com obesidade e resistência à insulina nunca evoluem para o diabetes franco, visto que as células β continuam compensando através de uma secreção aumentada de insulina. Todavia, em alguns pacientes, como no caso da Sra. S, as células β acabam perdendo a sua capacidade de acompanhar o ritmo das demandas de insulina.

Embora os pacientes com diabetes Tipo II geralmente tenham níveis circulantes elevados de insulina, esses níveis não são suficientes para superar a resistência à insulina nos tecidos-alvo. A incapacidade final de compensação pelas células β pode resultar da perda dessas células através de aumento da apoptose (morte celular programada), ou de uma renovação diminuída dessas células. Os níveis de insulina, que são inadequados para compensar a resistência à insulina, estimulam uma resposta inapropriada nos tecidos-alvo, resultando em desequilíbrio entre as ações da insulina e aquelas dos hormônios contra-reguladores. Esse desequilíbrio leva à hiperglicemia e dislipidemia, visto que o fígado e o tecido adiposo mobilizam inapropriadamente substâncias energéticas a partir dos tecidos de armazenamento.

A base genética do diabetes Tipo II consiste, provavelmente, numa combinação de predisposição à obesidade, resistência à insulina e deficiência das células β. Os pacientes com diabetes Tipo II que são magros (e sensíveis à insulina) geralmente exibem uma forte predisposição à deficiência das células β. Com efeito, uma forma de início precoce do diabetes Tipo II — diabetes de início na maturidade no jovem (MODY) — resulta de uma predisposição à deficiência precoce das células β; em muitos casos, a base molecular dessa predisposição consiste numa mutação herdada em um dos fatores de transcrição específicos das células β. O diabetes Tipo II leve ou precoce pode manifestar-se em indivíduos predispostos em decorrência de estados em que surge subitamente uma resistência à insulina, como no caso de tratamento com glicocorticóides (ver Cap. 27) ou gravidez (diabetes gestacional).

Não parece haver qualquer contribuição auto-imune no desenvolvimento do diabetes Tipo II, embora existam raras síndromes de resistência à insulina associadas a auto-anticorpos dirigidos contra a insulina ou o receptor de insulina. Outras mutações raras no receptor de insulina também podem resultar em resistência grave à insulina. Em algumas situações, esses indivíduos nunca evoluem para o diabetes franco, visto que as suas células β são capazes de compensar através de uma produção excessiva de insulina.

A capacidade de pacientes com diabetes Tipo II (como a Sra. S) de produzir insulina sugere que esses indivíduos podem ser tratados com agentes disponíveis por via oral que: (1) controlam os níveis de glicemia ao diminuir a velocidade de absorção dos açúcares pelo trato GI; (2) aumentam a secreção de insulina pelas células β do pâncreas; ou (3) sensibilizam as células-alvo à ação da insulina. Os pacientes com diabetes Tipo II que perderam uma grande quantidade de função das células β podem assemelhar-se clinicamente aos pacientes com diabetes Tipo I, podendo exigir insulinoterapia exógena.

Morbidade e Mortalidade

Tanto o diabetes Tipo I quanto o Tipo II estão associados a morbidades agudas específicas de cada tipo e a complicações crônicas comuns. No diabetes Tipo I não-controlado, a ação dos hormônios contra-reguladores, sem qualquer oposição, leva à cetoacidose, que pode evoluir rapidamente para o coma e a morte. Com efeito, o diagnóstico de diabetes Tipo I é freqüentemente estabelecido na sala de emergência em um paciente que chega pela primeira vez com cetoacidose diabética. Mesmo na ausência de cetoacidose grave, a ausência de insulina no

diabetes Tipo I, se não for tratada, leva à consunção tecidual e à morte no decorrer de um período de várias semanas a meses. Em geral, não ocorre cetoacidose no diabetes Tipo II, visto que esses pacientes produzem habitualmente insulina endógena. Entretanto, a ocorrência de hiperglicemia extrema no diabetes Tipo I ou Tipo II pode causar uma síndrome hiperosmótica, que resulta em alterações do estado mental e que pode evoluir para convulsões, coma e morte.

Tanto o diabetes Tipo I quanto o Tipo II estão associados a patologia vascular a longo prazo. Essas **complicações crônicas** consistem em *aterosclerose prematura*, *retinopatia*, *nefropatia* e *neuropatia*. Embora os mecanismos exatos ainda não estejam esclarecidos, parece que essas complicações podem resultar de uma combinação de hiperglicemia, hiperlipidemia e aumento da sinalização inflamatória no decorrer de muitos anos. Os objetivos no tratamento do diabetes da Sra. S não consistem apenas em melhorar a polidipsia e poliúria e em normalizar os valores laboratoriais como propósito final, mas também em evitar essas complicações crônicas graves.

Como o diabetes não controlado apresenta complicações muito graves, é de suma importância avaliar acuradamente o nível de controle obtido com qualquer terapia. Os resultados do estudo clínico de referência Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), um estudo clínico multicêntrico (1983-1996) envolvendo pacientes com diabetes Tipo I, e do estudo United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS, 1998), envolvendo pacientes com diabetes Tipo II, sugerem que *a terapia intensiva para manter uma normoglicemia contínua diminui radicalmente a incidência das complicações a longo prazo do diabetes*.

Os níveis de glicemia podem ser avaliados de duas maneiras: de modo agudo, através da determinação da glicemia com monitor de glicose, e cronicamente, pela determinação da **hemoglobina glicosilada (HbA1c)**. Em geral, obtém-se um "controle estrito", ou manutenção de uma glicemia quase normal, através da determinação dos níveis de glicemia três vezes ao dia, com modificação da dieta e das doses de insulina para manter os níveis de glicemia dentro da faixa normal. Para obter uma estimativa do nível médio de glicemia nos vários meses precedentes, o médico pode determinar a HbA1c. A glicose no sangue glicosila não-enzimaticamente proteínas sangüíneas; a glicosilação não-enzimática da hemoglobina nos eritrócitos gera a HbA1c. Como a glicosilação não-enzimática ocorre numa velocidade proporcional ao nível de glicose no sangue, e o tempo de sobrevida dos eritrócitos é de cerca de 120 dias, o nível de HbA1c fornece uma estimativa do nível médio de glicemia no decorrer dos vários meses precedentes. Em conseqüência, o valor da HbA1c pode estar elevado em um paciente que, ao mesmo tempo, apresenta níveis normais de glicemia — o que significa que, embora o nível de glicemia esteja agudamente normal, havia elevação crônica dos níveis de glicose nos vários meses precedentes. O nível de HbA1c da Sra. S de 9,2% é objeto de preocupação, visto que a incidência de complicações diabéticas crônicas aumenta drasticamente com níveis de HbA1c superiores a 7,5%. Os níveis de HbA1c podem estar enganosamente baixos em pacientes com redução do tempo de sobrevida dos eritrócitos (por exemplo, pacientes com anemia hemolítica).

HIPERINSULINEMIA

A hiperinsulinemia é uma das várias condições passíveis de resultar em hipoglicemia. A hipoglicemia é problemática, visto que o cérebro necessita de um constante suprimento de glicose e não é capaz de utilizar substâncias energéticas alternativas tão facilmente quanto os tecidos periféricos podem fazê-lo. A hiperinsulinemia tem várias causas, das quais a mais comum é iatrogênica (isto é, *overdose* de insulina exógena durante a insulinoterapia em pacientes com diabetes Tipo I ou Tipo II). Um desafio central na terapia do diabetes (Tipo I ou Tipo II) consiste em normalizar adequadamente os níveis de glicose e evitar, ao mesmo tempo, um tratamento excessivo e a ocorrência de hipoglicemia. Outras causas raras de hipoglicemia incluem insulinomas (tumores secretores de insulina das células β do pâncreas), mutações no canal de K^+/ATP das células β (por exemplo, mutações em Kir6.2 ou SUR1, que resultam em despolarização constitutiva) e auto-anticorpos de ativação dirigidos contra o receptor de insulina.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

TERAPIA DO DIABETES

Estratégias da Terapia

O principal objetivo da terapia farmacológica no diabetes consiste em normalizar os parâmetros metabólicos, como a glicemia, para reduzir o risco de complicações a longo prazo. Para pacientes com diabetes Tipo I, a estratégia farmacológica consiste na administração de uma quantidade suficiente de insulina exógena para obter normoglicemia, sem induzir hipoglicemia. O tratamento apropriado de pacientes com diabetes Tipo I não apenas produz normoglicemia, como também reverte a resposta de inanição metabólica mediada pela ação dos hormônios contra-reguladores sem qualquer oposição. Por exemplo, o tratamento com insulina reverte a degradação dos aminoácidos no músculo e a cetogênese no fígado.

O tratamento do diabetes Tipo II é multifacetado. Em primeiro lugar, os pacientes obesos devem empenhar-se para reduzir o peso corporal e aumentar os exercícios físicos, a fim de melhorar a sensibilidade à insulina. Alguns pacientes com diabetes Tipo II podem conseguir um bom controle da doença ao modificar a sua dieta e hábitos de exercícios físicos; o diabetes da Sra. S com certeza melhoraria notavelmente com essas mudanças no estilo de vida. Os tratamentos farmacológicos incluem agentes disponíveis por via oral que atuam no sentido de retardar a velocidade de absorção da glicose no intestino (inibidores da α-glicosidase), aumentar a secreção de insulina pelas células β (sulfoniluréias, meglitinidas e compostos miméticos do GLP-1) ou aumentar a sensibilidade à insulina nos tecidos-alvo (tiazolidinedionas e biguanidas). Em geral, esses agentes são ineficazes para pacientes com diabetes Tipo I. Os pacientes com diabetes Tipo II são freqüentemente tratados com associações desses fármacos e, por conseguinte, utilizam múltiplas estratégias; entretanto, alguns acabam necessitando de tratamento com insulina exógena. Os diversos agentes utilizados são discutidos adiante dentro de uma estrutura que irá ressaltar seus locais e mecanismos de ação, acompanhando a via de metabolismo da glicose desde a sua absorção intestinal até a secreção de insulina e o metabolismo e armazenamento da glicose nos tecidos-alvo (Fig. 29.1).

Inibidores da Absorção Intestinal de Glicose: Inibidores da α-Glicosidase

Os **inibidores da α-glicosidase** — apelidados de "bloqueadores do amido"— são análogos de carboidratos que se ligam 1.000

vezes mais avidamente do que os carboidratos da dieta às enzimas α-glicosidases da borda em escova intestinal. As glicosidases — maltase, isomaltase, sacarase e glicoamilase — ajudam no processo de absorção através da clivagem dos carboidratos complexos, produzindo glicose. Ao inibir reversivelmente essas enzimas, os inibidores da α-glicosidase aumentam o tempo necessário para a absorção de carboidratos como amido, dextrina e dissacarídios. Esses fármacos também aumentam a área de superfície intestinal para absorção, visto que os carboidratos que teriam sido absorvidos na parte superior do intestino sofrem absorção — em quantidades menores — em toda a extensão do intestino delgado. Por conseguinte, esses fármacos ajudam a reduzir o pico pós-prandial da glicemia. Os inibidores da α-glicosidase são efetivos quando tomados nas refeições, porém não são efetivos quando administrados em outros momentos. O aumento do nível de glicemia em *jejum* da Sra. S sugere que, no seu caso, a monoterapia com inibidor da α-glicosidase provavelmente seria ineficaz.

A **acarbose** foi introduzida nos Estados Unidos em 1996, e o **miglitol**, em 1999; esses dois agentes são igualmente efetivos. Quando utilizados como monoterapia, ambos reduzem o nível de glicemia em jejum em 25 a 30 mg/dL (1,3 a 1,7 mmol/L), o nível de glicemia pós-prandial em 40 a 50 mg/dL (2,2 a 2,8 mmol/L) e a HbA1c em 0,7 a 0,9%, e a sua administração não está associada a nenhum risco de hipoglicemia. Os inibidores da α-glicosidase também são úteis como terapia adjuvante. Esses fármacos têm maior utilidade para pacientes com hiperglicemia predominantemente pós-prandial, bem como pacientes com início recente que apresentam hiperglicemia leve. Os efeitos adversos comuns consistem em flatulência, distensão e desconforto abdominal, que resultam do gás liberado por bactérias que atuam sobre carboidratos não-digeridos que alcançam o intestino grosso. Em geral, o desconforto gastrintestinal diminui com o uso contínuo do inibidor da α-glicosidase; esses fármacos estão contra-indicados para pacientes com doença intestinal inflamatória. Os níveis séricos de aminotransferase devem ser monitorizados durante o tratamento; esses fármacos estão associados a uma elevação dependente da dose nos níveis de aminotransferases, que é reversível com a interrupção do fármaco. Além disso, os inibidores da α-glicosidase são associados a um aumento moderado dos níveis plasmáticos de triglicerídios. O uso desses agentes não está associado a qualquer alteração do peso corporal.

Reposição de Insulina: Insulina Exógena

A insulina constitui o único tratamento para pacientes com diabetes Tipo I. A insulina também é utilizada em pacientes com diabetes Tipo II se a dieta e outras formas de terapia não forem efetivas o suficiente para controlar a hiperglicemia. As preparações de insulina são classificadas de acordo com o seu início de ação, duração de ação e origem (isto é, humana, suína ou bovina). Foram empregadas técnicas de DNA recombinante para produzir insulina humana *in vitro*, tornando essa forma do fármaco uma escolha cada vez mais popular em relação a outras preparações (suína ou bovina) que podem transgredir certas restrições religiosas e/ou provocar resposta imune.

Como a insulina é uma proteína sujeita a rápida degradação no trato GI, não é efetiva como agente oral. Com efeito, a insulina é administrada por via parenteral, tipicamente com injeção subcutânea com agulha de calibre fino, que cria um pequeno depósito do hormônio no local de injeção. A velocidade de absorção desse depósito de insulina depende de uma variedade de fatores, incluindo a solubilidade da preparação e a circulação local. Quanto mais rápida a absorção de determinada preparação, mais rápido também o seu início de ação e mais curta a duração de ação. A variabilidade entre pessoas e a variabilidade de um local de injeção para outro podem produzir grandes diferenças na velocidade de absorção e, portanto, no perfil de ação da insulina injetada. O Quadro 29.3 fornece uma classificação das preparações de insulina mais comumente utilizadas em quatro categorias, com base no início, pico e duração de ação.

A **insulina *regular***, uma preparação de ação curta, é estruturalmente idêntica à insulina endógena, porém com adição de íons zinco para obter estabilidade. A insulina regular tende a agregar-se em hexâmeros, e a dissociação desses hexâmeros em monômeros constitui a etapa que limita a velocidade no processo de absorção. A **insulina *lispro***, uma insulina de ação ultra-rápida, foi desenvolvida para manter a molécula em uma forma monomérica para acelerar a sua absorção. A insulina lispro assemelha-se estruturalmente à insulina regular, com exceção de uma seqüência de dois aminoácidos (lisina e prolina) próximo à extremidade carboxi-terminal da cadeia B, que teve a sua posição invertida (ver Fig. 29.2). A insulina lispro oferece flexibilidade e conveniência para o paciente, visto que pode ser injetada poucos minutos antes de uma refeição, enquanto o uso correto das insulinas de ação mais longa exige um intervalo de tempo entre a injeção da insulina e o consumo de uma refeição. Na **insulina *NPH* (protamina neutra Hagedorn)**, uma preparação de ação intermediária, a insulina é combinada com protamina — uma proteína isolada do esperma da truta arco-íris — em uma suspensão de zinco. A protamina prolonga o tempo necessário para a absorção da insulina, visto que permanece complexada com o hormônio até que a protamina seja clivada da insulina por enzimas proteolíticas. A **insulina *ultralenta***, uma preparação de ação longa, é uma suspensão cristalina de insulina e zinco em tampão de acetato. Essa formulação retarda o início de ação da insulina. A **insulina *semilenta*** é semicristalina ou "amorfa" e de ação curta. A **insulina *lenta*** é uma combinação de insulina cristalina (isto é, ultralenta) e semicristalina (isto é, semilenta) e zinco em suspensão em tampão de acetato. Essa formulação é de ação mais lenta do que a insulina semilenta, porém de ação mais rápida do que a insulina ultralenta; por conseguinte, é classificada dentro da categoria de ação intermediária. A **insulina *glargina*** é uma insulina regular em que uma glicina substitui uma asparagina na cadeia A, com adição de duas argininas na extremidade carboxi-terminal da cadeia B (Fig. 29.2). Essas modificações tornam a pKa da insulina mais neutra, diminuindo, assim, a velocidade de sua absorção no ambiente neutro do sangue. A glargina tem a vantagem de uma longa duração de ação e liberação uniforme sem produzir um pico (imitando a denominada secreção "basal" de insulina).

Os esquemas de insulina — incluindo a preparação, a dose e a freqüência de administração — são individualizados para cada paciente. Além disso, os esquemas são, com freqüência, ajustados ligeiramente a cada dia, de acordo com a atividade do paciente, o tamanho e a composição das refeições e os níveis de glicemia. Por exemplo, alguns pacientes injetam insulina de ação curta antes das refeições, e insulina de ação longa para proporcionar níveis basais de insulina durante a noite. Continua havendo progressos na insulinoterapia. As empresas farmacêuticas continuam desenvolvendo preparações que irão imitar mais estreitamente os níveis sangüíneos pós-prandiais fisiológicos de insulina. Os pesquisadores também estão procurando obter preparações de ação mais longa com velocidade de absorção mais uniforme. Além disso, novas técnicas de liberação de fármacos estão sendo testadas para criar alterna-

QUADRO 29.3 Preparações de Insulina Comumente Utilizadas

		Perfil de Ação (Horas)			
TIPO DE PREPARAÇÃO	**CONSTITUINTES**	**INÍCIO**	**PICO**	**DURAÇÃO**	**USO**
Ação Ultra-rápida					
Lispro (análogo humano)	Idêntica à insulina humana regular, com exceção da transposição de lisina e prolina na cadeia B	0,2–0,5	0,5–2	3–4	Para refeições ou hiperglicemia aguda
Ação Curta					
Regular (humana)	Solução de cristais de insulina zíncica não modificada	0,5–1	2–3	6–8	Para refeições ou hiperglicemia aguda
Semilenta (humana)	Suspensão semicristalina (amorfa)	1–2	2–5	8–12	
Ação Intermediária					
NPH (humana)	Zíncica com protamina, tampão de fosfato	1,5	4–10	16–24	Proporciona uma insulina basal e cobertura durante a noite
Lenta (humana)	Mistura de cristalina/amorfa, tampão de acetato	1,5–3	7–15	16–24	
Ação Longa					
Ultralenta (humana)	Suspensão cristalina, tampão de acetato	4–6	8–30	24–36	Proporciona uma insulina basal e cobertura durante a noite
Glargina (análogo humano)	Semelhante à insulina humana regular, com glicina em lugar da asparagina na cadeia A e duas argininas adicionais na cadeia B	4–6	Nenhuma	18–24	

As modificações da insulina humana nativa consistem em (1) alterações na seqüência de aminoácidos da molécula ou (2) mudanças na forma física da molécula. Essas modificações afetam a velocidade de absorção da insulina e o perfil temporal de ação da insulina. As alterações na seqüência de aminoácidos modificam a tendência da insulina a agregar-se. A modificação na insulina lispro diminui a agregação, resultando em absorção e ação mais rápidas. Em contrapartida, a suspensão cristalina (ultralenta) retarda a velocidade de absorção da insulina de seu local de injeção subcutânea, tornando essa preparação uma forma de ação longa.

tivas para a injeção subcutânea (ver Cap. 54), como formas intranasais e pulmonares, bem como bombas miniaturas para liberação contínua.

O principal perigo da insulinoterapia é o de que a administração de insulina na ausência de ingestão adequada de carboidratos pode resultar em hipoglicemia. Por conseguinte, os pacientes — com diabetes tanto do Tipo I quanto do Tipo II — devem ser alertados para não injetar uma quantidade muito grande de insulina. Enquanto o controle estrito da glicemia, que visa manter a normoglicemia, diminui efetivamente a incidência de complicações diabéticas, ele também aumenta a freqüência de episódios hipoglicêmicos. Com efeito, é um desafio manter um delicado equilíbrio entre quantidades insuficientes e excessivas de insulina.

Em pacientes com diabetes Tipo II, como a Sra. S, a resistência à insulina é tipicamente mais grave no músculo e no fígado do que nas células adiposas. Por essa razão, a insulina deposita preferencialmente calorias no tecido adiposo, e a insulinoterapia em pacientes com resistência à insulina (particularmente aqueles que já são obesos, como a Sra. S) freqüentemente resulta em ganho de peso.

Secretagogos da Insulina: Sulfoniluréias e Meglitinidas

Sulfoniluréias

Desde a década de 1950, as **sulfoniluréias** passaram a constituir os principais fármacos orais disponíveis nos Estados Unidos para o tratamento do diabetes Tipo II. As sulfoniluréias estimulam a liberação de insulina das células β do pâncreas, aumentando, assim, a insulina circulante para níveis suficientes para superar a resistência à insulina. *Em nível molecular, as sulfoniluréias atuam ao inibir o canal de K^+/ATP da célula β na subunidade SUR1* (Fig. 29.3). (A subunidade SUR recebeu essa designação por ser o "*R*eceptor de *SU*lfoniluréias" [SU*lfonylurea* R*eceptor*].) As sulfoniluréias podem atuar ao deslocar o Mg^{2+}-ADP endógeno, que se liga à subunidade SUR1, ativando o canal. As sulfoniluréias utilizadas no tratamento do diabetes Tipo II ligam-se com maior afinidade à isoforma SUR1 do que SUR2, explicando a sua relativa especificidade para as células β. A inibição do canal de K^+/ATP pelas sulfoniluréias é funcionalmente semelhante aos eventos moleculares induzidos em condições fisiológicas no estado pós-prandial, em que o aumento do metabolismo da glicose produz acúmulo de ATP intracelular nas células β, despolarização da membrana, influxo de Ca^{2+}, fusão das vesículas que contêm insulina com a membrana plasmática e secreção de insulina.

As sulfoniluréias, que são disponíveis por via oral, são metabolizadas pelo fígado. Em geral, esses fármacos são seguros, e o principal efeito adverso consiste em hipoglicemia devido à secreção excessiva de insulina. Por conseguinte, essas medicações devem ser utilizadas com cautela em pacientes incapazes de reconhecer ou de responder apropriadamente à hipoglicemia, como aqueles que apresentam comprometimento da função

simpática, alterações do estado mental ou idade avançada. Os estudos conduzidos mostram que o uso de sulfoniluréias está associado a uma diminuição marginal dos lipídios circulantes. Esses agentes podem produzir ganho de peso secundariamente a um aumento da atividade da insulina no tecido adiposo. Esse efeito adverso é obviamente contraproducente em pacientes obesos, como a Sra. S. Por conseguinte, as sulfoniluréias são mais apropriadas para pacientes não-obesos. Como as sulfoniluréias de primeira geração ligam-se com menor afinidade à subunidade SUR1 do que os agentes de segunda geração, as sulfoniluréias de primeira geração devem ser administradas em doses mais altas para obter o mesmo grau de redução da glicose. Em geral, as sulfoniluréias são fármacos efetivos, seguros e baratos (disponíveis em forma genérica), que constituem uma das bases do tratamento do diabetes Tipo II.

Meglitinidas

A exemplo das sulfoniluréias, as **meglitinidas** estimulam a liberação de insulina através de sua ligação à subunidade SUR1 e inibição do canal de K^+/ATP das células β. Embora tanto as sulfoniluréias quanto as meglitinidas atuem sobre a subunidade SUR1, essas duas classes de fármacos ligam-se a regiões distintas da molécula SUR1. A absorção, o metabolismo e o perfil de efeitos adversos das meglitinidas assemelham-se aos das sulfoniluréias.

Sensibilizadores da Insulina: Tiazolidinedionas e Biguanidas

Tiazolidinedionas

As **tiazolidinedionas (TZD)** constituem uma classe relativamente recente de fármacos orais para o diabetes Tipo II; os dois agentes atualmente disponíveis nos Estados Unidos — a **rosiglitazona** e a **pioglitazona** — foram aprovados para uso pela FDA em 1999. As TZD não afetam a secreção de insulina, mas *intensificam a ação da insulina nos tecidos-alvo*. As TZD são agonistas do receptor de hormônio nuclear, o **receptor-γ ativado por proliferador peroxissômico (PPARγ)**. As identidades dos ligantes endógenos do PPARγ ainda não foram elucidadas. O PPARγ atua como heterodímero com o receptor retinóide X (RXR, outro receptor nuclear de hormônios) para ativar a transcrição de um subgrupo de genes envolvidos no metabolismo da glicose e dos lipídios; nem todos esses genes foram identificados. O PPARγ, que é expresso primariamente no tecido adiposo, está envolvido na diferenciação dos adipócitos. Os estudos realizados mostraram que células que hiperexpressam o PPARγ acumulam triglicerídios e adquirem outros marcadores de adipócitos quando tratadas com TZD. Embora o tratamento com TZD melhore a sensibilidade à insulina não apenas no tecido adiposo como também no fígado e no músculo (os principais locais de resistência à insulina no diabetes Tipo II), os mecanismos responsáveis pelos efeitos desses fármacos no fígado e no músculo continuam sendo misteriosos, particularmente pelo fato de o PPARγ estar expresso em baixos níveis nesses tecidos. Na verdade, o efeito das TZD sobre o fígado e o músculo é provavelmente indireto, visto que o tratamento *in vitro* desses tecidos isolados com TZD tem pouco efeito (exceto pela inibição da gliconeogênese nos hepatócitos). Uma teoria formulada sugere que as alterações mediadas por TZD/PPARγ na expressão dos genes dos adipócitos resultam em mudanças no metabolismo das gorduras que alteram o ambiente metabólico dos hepatócitos e das células musculares, aumentando, em última analise, a sensibilidade desses tecidos à insulina.

Embora nosso conhecimento dos mecanismos moleculares através dos quais as TZD atuam permaneça incompleto, é evidente que o tratamento com TZD aumenta efetivamente a sensibilidade à insulina, resultando em diminuição dos níveis de glicemia e de insulina. Os efeitos sensibilizadores das TZD sobre a insulina são benéficos no tratamento não apenas do diabetes Tipo II, mas também de outras síndromes associadas a resistência à insulina/hiperinsulinemia, como a síndrome do ovário policístico (SOPC; ver Cap. 28).

Como as TZD constituem uma classe mais recente de fármacos, seu perfil de efeitos adversos ainda está sendo definido. Os efeitos como ganho de peso e diminuição dos níveis circulantes de triglicerídios e ácidos graxos livres podem ser explicados pelo efeito estimulador das TZD sobre os adipócitos. Ao contrário dos secretagogos da insulina, as TZD não aumentam os níveis de insulina e, por conseguinte, não induzem hipoglicemia. A TZD original introduzida nos Estados Unidos (troglitazona) foi associada a uma hepatotoxicidade rara, levando à sua retirada do mercado. As TZD mais recentes parecem ter menos hepatotoxicidade.

Biguanidas

A exemplo das TZD, as **biguanidas** atuam ao aumentar a sensibilidade à insulina. O alvo molecular das biguanidas parece ser a proteinocinase dependente de AMP (AMPPK [*AMP-dependent protein kinase*] — que não deve ser confundida com a proteinocinase A). As biguanidas ativam a AMPPK, bloqueando a degradação dos ácidos graxos e inibindo a gliconeogênese e a glicogenólise hepáticas. Os efeitos secundários incluem aumento da sinalização da insulina (isto é, atividade aumentada do receptor de insulina), bem como aumento da responsividade metabólica do fígado e do músculo esquelético. O efeito adverso mais comum consiste em leve desconforto gastrintestinal, que é habitualmente transitório e pode ser minimizado por uma titulação lenta da dose. A **acidose láctica** representa um efeito adverso potencialmente mais grave. Como as biguanidas diminuem o fluxo de ácidos metabólicos através das vias gliconeogênicas, pode ocorrer acúmulo de ácido láctico até níveis perigosos em pacientes tratados com esses fármacos. No caso da **metformina**, introduzida nos Estados Unidos em 1995 — e que constitui a única biguanida atualmente disponível naquele país —, a incidência de acidose láctica é baixa e previsível. A acidose láctica é mais comum quando a metformina é administrada a pacientes que apresentam outras condições que predispõem à acidose metabólica. Por conseguinte, a metformina não deve ser administrada a pacientes com doença hepática, insuficiência cardíaca, doença respiratória, hipoxemia, infecção grave, consumo excessivo de álcool, tendência à cetoacidose ou doença renal (visto que as biguanidas são excretadas pelos rins).

A exemplo das TZD, as biguanidas não afetam diretamente a secreção de insulina, de modo que o seu uso não está associado ao desenvolvimento de hipoglicemia. Além disso, ao contrário da insulina e dos secretagogos da insulina, as biguanidas estão associadas a uma redução dos lipídios séricos e a uma diminuição do peso corporal. À semelhança das TZD, as biguanidas também são úteis no tratamento de outras afecções, como a SOPC, que estão associadas a resistência a insulina e hiperinsulinemia.

Agonistas do GLP-1 e Compostos Miméticos

Os compostos miméticos do GLP-1 constituem a mais recente classe de fármacos desenvolvidos para o tratamento do dia-

betes. Como GLP-1 é um hormônio peptídico com meia-vida circulante curta, houve necessidade de efetuar modificações moleculares para aumentar a sua bioatividade. A **exenatida** é um análogo de ação longa do GLP-1 derivado da glândula salivar do monstro-de-gila. Atua como agonista integral nos receptores de GLP-1 humanos. A exenatida foi aprovada para uso clínico nos Estados Unidos em 2005. O fármaco deve ser injetado, tipicamente duas vezes ao dia, sendo utilizado em associação com a metformina ou uma sulfoniluréia para melhorar o controle da glicose. Como mimético do GLP-1, a exenatida apresenta vários modos de ação que beneficiam pacientes com diabetes: aumenta a secreção de insulina pelas células β do pâncreas, particularmente quando os níveis de glicose estão elevados; suprime a secreção de glucagon pelas células α do pâncreas, retarda o esvaziamento gástrico (e, portanto, diminui a velocidade de entrada dos nutrientes da circulação); e diminui o apetite.

A **sitagliptina** é um inibidor seletivo da DPP-IV, a enzima plasmática que rapidamente inativa os hormônios circulantes da incretina, como GLP-1. Nos estudos clínicos realizados, a terapia com sitagliptina aumentou as concentrações circulantes de GLP-1 e de insulina, diminuiu a concentração de glucagon e aumentou a responsividade da liberação de insulina a uma carga de glicose oral em pacientes com diabetes Tipo II. Com base nesses estudos clínicos, a sitagliptina foi aprovada em 2006 como adjuvante da dieta e dos exercícios físicos para melhorar o controle da glicose no diabetes Tipo II. Pode ser utilizada como monoterapia ou em associação com uma TZD ou com metformina (ver adiante).

Terapia de Combinação

Conforme discutido anteriormente, os pacientes com diabetes que necessitam de insulina (incluindo diabetes tanto do Tipo I quanto do Tipo II) beneficiam-se de uma otimização individual da terapia com o uso de associações de preparações de insulina de ação curta e de ação longa. Com a disponibilidade de um maior número de agentes orais para o tratamento do diabetes Tipo II, a **terapia de combinação oral** também se tornou uma realidade para esses pacientes. *Em geral, a terapia de combinação com fármacos que afetam diferentes alvos moleculares e que apresentam mecanismos distintos de ação tem a vantagem de melhorar o controle da glicemia, ao mesmo tempo que é possível utilizar uma dose menor de cada fármaco, reduzindo, assim, os efeitos adversos*. Por exemplo, a associação de um sensibilizador da insulina (por exemplo, uma TZD ou metformina) com insulina ou com um secretagogo da insulina (por exemplo, sulfoniluréia) pode melhorar o controle glicêmico em um paciente com diabetes Tipo II mal controlado e diminuir a dose de cada fármaco necessária para obter um efeito terapêutico. As TZD e a metformina, que são sensibilizadores da insulina, porém com mecanismos distintos de ação, também podem ser utilizadas efetivamente em associação. Entretanto, a combinação de dois secretagogos diferentes da insulina não melhora o desfecho terapêutico.

Qual seria, então, o tratamento ideal para a Sra. S, em vista da possível escolha de numerosos agentes disponíveis? Em primeiro lugar, é importante promover (como em todos os casos de diabetes) uma perda de peso e um aumento dos exercícios físicos. Com freqüência, os pacientes com diabetes Tipo II — particularmente os que são de mais idade e obesos — começam com um agente sensibilizador da insulina, que não predispõe à hipoglicemia nem a um aumento de peso corporal. Como a Sra. S não parece ter doença renal nem outra contra-indicação para o tratamento com biguanidas, a metformina poderia ser uma escolha razoável. Uma TZD também seria um fármaco inicial razoável. Se a monoterapia com metformina ou com uma TZD não diminuir adequadamente o nível de glicemia e os níveis de HbA1c da Sra. S, pode-se tentar uma associação de ambos os fármacos. Alternativamente, a adição de uma sulfoniluréia ao sensibilizador de insulina poderia ser uma escolha razoável. Consulte o Quadro 29.4 para uma comparação dos efeitos adversos associados ao uso a longo prazo de várias terapias diferentes para o diabetes Tipo II.

TERAPIA DE HIPERINSULINEMIA

Embora a excisão cirúrgica constitua, em última análise, o tratamento de escolha para os insulinomas, o **diazóxido** e a **octreotida** são dois fármacos freqüentemente utilizados para estabilizar pacientes hipoglicêmicos no pré-operatório. O diazóxido liga-se à subunidade SUR1 dos canais de K^+/ATP nas células β do pâncreas e estabiliza o estado do canal ligado ao ATP (aberto), de modo que as células β permanecem hiperpolarizadas. São conhecidos vários agentes desse tipo que abrem o canal de K^+/ATP, porém a maioria é específica para isoformas SUR2 e, portanto, carece de utilidade para o canal SUR1/Kir6.2 expresso pelas células β do pâncreas. O diazóxido liga-se a canais que contêm isoformas SUR1 e SUR2 e, por conseguinte, é utilizado não apenas para diminuir a secreção de insulina pelas células β do pâncreas, como também para hiperpolarizar as células do músculo cardíaco e as células musculares lisas que expressam SUR2 e, ao manter essas célu-

QUADRO 29.4 Efeitos Adversos no Decorrer da Administração Durante 10 Anos: Comparação de Vários Agentes Utilizados como Monoterapia para o Diabetes Melito Tipo II

AGENTE	AUMENTO DO PESO CORPORAL (EM COMPARAÇÃO COM DIETA APENAS), *kg*	HIPOGLICEMIA GRAVE,* % DE INDIVÍDUOS	HIPOGLICEMIA SINTOMÁTICA,** % DE INDIVÍDUOS
Insulina	4,0	2,3	36
Sulfoniluréia	2,2	0,5	14
Biguanida	0	0	4

Como o diabetes é uma doença crônica, é importante considerar as implicações a longo prazo da terapia. Tanto a insulina quanto as sulfoniluréias são capazes de reduzir a glicemia para níveis perigosos, enquanto as biguanidas carecem desse efeito adverso. Além disso, o uso de biguanidas não está associado a um aumento do peso corporal, enquanto os pacientes em uso de insulina ou de uma sulfoniluréia tendem a ganhar peso.

*A hipoglicemia grave é definida como a hipoglicemia que exige hospitalização ou outra intervenção por terceiros responsáveis.

**A hipoglicemia sintomática é definida como a hipoglicemia que não necessita de hospitalização. (Dados do United Kingdom Prospective Diabetes Study [UKPDS] 1998.)

las num estado mais relaxado, diminuir a pressão arterial nas emergências hipertensivas. Numa forma rara de hipoglicemia hiperinsulinêmica genética, uma isoforma SUR1 mutante é relativamente insensível ao Mg^{2+}-ADP, porém responde ao diazóxido; todavia, na maioria das formas dessa doença, o canal mutante não é transportado até a superfície da célula, e o diazóxido é ineficaz.

A octreotida é um análogo da somatostatina (ver Cap. 25) cuja ação é mais longa que a da somatostatina endógena. A exemplo da somatostatina, esse agente bloqueia a liberação hormonal de tumores secretores endócrinos, como insulinomas, glucagonomas e adenomas hipofisários secretores de tireotropina.

GLUCAGON COMO AGENTE TERAPÊUTICO

O **glucagon** é utilizado no tratamento da hipoglicemia grave, quando a administração de glicose oral ou intravenosa não é possível. A exemplo da insulina, o glucagon é administrado por injeção subcutânea. A ação hiperglicêmica do glucagon é transitória e requer um armazenamento hepático suficiente de glicogênio. O glucagon também é utilizado como relaxante intestinal antes de radiografias ou de ressonância magnética (RM) do trato gastrintestinal. O mecanismo pelo qual o glucagon medeia o relaxamento intestinal permanece incerto.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Os hormônios pancreáticos insulina, glucagon e somatostatina estão envolvidos na homeostasia energética. Quando os níveis desses hormônios estão patologicamente alterados, o indivíduo pode desenvolver hiperglicemia (como no diabetes melito) ou hipoglicemia. Diversos agentes farmacológicos atuam em diferentes locais celulares e moleculares para normalizar os níveis de glicemia. Os inibidores da α-glicosidase retardam a absorção intestinal dos carboidratos. A insulina exógena, as sulfoniluréias e as meglitinidas aumentam os níveis de insulina, enquanto o diazóxido os diminui. As tiazolidinedionas e as biguanidas aumentam a sensibilidade dos tecidos-alvo à insulina. A octreotida, uma forma sintética da somatostatina, possui amplos efeitos inibitórios sobre a secreção de hormônios. O glucagon exógeno pode ser utilizado para aumentar os níveis plasmáticos de glicose. A pesquisa futura no tratamento farmacológico do diabetes irá enfocar uma delineação mais precisa dos mecanismos moleculares dos tratamentos atuais e uma melhor compreensão da fisiopatologia molecular e celular do diabetes melito Tipo II. Essa pesquisa também irá incluir, entre outras metas, a elucidação dos alvos de ação do PPARγ, a otimização de produtos miméticos do GLP-1 e a inibição do papel contra-regulador do glucagon. Além disso, os estudos clínicos continuarão a aprimorar o papel da terapia oral de combinação para o diabetes melito Tipo II, numa tentativa de manter a normoglicemia a longo prazo, sem qualquer episódio de hipoglicemia.

■ *Leituras Sugeridas*

DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003;299:2254–2264. (*Revisões das apresentações de insulina atualmente disponíveis e seus perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos*.)

Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3:153–165. (*Revisão da fisiologia básica de GLP-1 e dos hormônios correlatos*.)

Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 2003;144:5179–5183. (*Revisão da função e do mecanismo de ação do provável alvo biguanida*.)

Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65:385–411. (*Revisão meticulosa da farmacologia dos agentes orais usados no tratamento do diabetes melito, com ênfase especial na terapêutica*.)

Nathan DM. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;347:1342–1349. (*Abordagem terapêutica clinicamente orientada do diabetes melito, incluindo dieta, exercícios físicos, insulina, agentes e associações terapêuticas*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 29 Farmacologia do Pâncreas Endócrino

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DA α-GLICOSIDASE *Mecanismo — Análogos de carboidratos que se ligam avidamente a enzimas α-glicosidases da borda em escova intestinal, diminuindo a velocidade de degradação e absorção dos carboidratos da dieta, como amido, dextrina e dissacarídios*				
Acarbose **Miglitol** **Voglibose**	Diabetes melito Tipo 2	Dor abdominal, diarréia, flatulência, níveis séricos elevados de aminotransferases, níveis plasmáticos elevados de triglicerídios	Cirrose Cetoacidose diabética Problemas digestivos graves Doença intestinal inflamatória Obstrução intestinal	Não existe nenhum risco de hipoglicemia com esses agentes Esses fármacos têm mais utilidade para pacientes com hiperglicemia predominantemente pós-prandial, bem como para pacientes com início recente, que apresentam hiperglicemia leve O desconforto GI diminui habitualmente com o uso contínuo do inibidor da α-glicosidase Os níveis séricos de aminotransferases devem ser monitorizados durante a terapia Podem ocorrer elevações moderadas dos triglicerídios plasmáticos com a terapia
INSULINA EXÓGENA *Mecanismo — A insulina, o hormônio anabólico clássico, promove o metabolismo dos carboidratos e facilita a captação e o armazenamento de glicose, aminoácidos e triglicerídios no fígado, no músculo cardíaco, no músculo esquelético e no tecido adiposo*				
Lispro, de ação ultra-rápida **Regular, de ação curta** **Semilenta, de ação curta** **NPH, de ação intermediária** **Lenta, de ação intermediária** **Ultralenta, de ação longa** **Glargina, de ação longa**	Diabetes melito	*Hipoglicemia* Reação no local de injeção, lipodistrofia	Hipoglicemia	Não disponível por via oral; deve ser administrada por via parenteral; a via subcutânea é mais comum A insulina lispro é de ação ultra-rápida; oferece flexibilidade e conveniência, visto que pode ser injetada poucos minutos antes de uma refeição A insulina regular é de ação curta; recentemente aprovada para liberação pulmonar A insulina NPH é de ação intermediária; contém protamina, que prolonga o tempo necessário para a absorção da insulina A insulina ultralenta é de ação longa; a insulina semilenta é de ação curta; e a insulina lenta é de ação intermediária A insulina glargina tem a vantagem de ação longa e liberação uniforme sem pico (imitando a secreção "basal" de insulina) O principal perigo da insulinoterapia é a hipoglicemia, que pode resultar da administração de insulina na ausência de ingestão adequada de carboidratos
SECRETAGOGOS DA INSULINA: SULFONILURÉIAS E MEGLITINIDAS *Mecanismo — As sulfoniluréias e as meglitinidas inibem o canal de K^+/ATP das células β na subunidade SUR1, estimulando, assim, a liberação de insulina pelas células β do pâncreas e aumentando a insulina circulante para níveis suficientes para superar a resistência à insulina*				
Sulfoniluréias de primeira geração: **Acetoexamida** **Clorpropamida** **Tolazamida** **Tolbutamida** ***Sulfoniluréias de segunda geração:*** **Glimepirida** **Glipizida** **Glibenclamida (Gliburida)** **Gliclazida** **Gliquidona**	Diabetes melito Tipo 2	*Hipoglicemia* Exantema, diarréia, náusea, tontura	Cetoacidose diabética	As sulfoniluréias constituem a base do tratamento para o diabetes Tipo II; disponíveis por via oral e metabolizadas pelo fígado O principal efeito adverso consiste em hipoglicemia, devido à hipersecreção de insulina; por conseguinte, devem ser utilizadas com cautela em pacientes incapazes de reconhecer ou de responder à hipoglicemia Podem causar ganho de peso em conseqüência da atividade aumentada da insulina no tecido adiposo; por conseguinte, são mais apropriadas para pacientes não-obesos Como os agentes de primeira geração ligam-se com menor afinidade à subunidade SUR1 do que os agentes de segunda geração, os fármacos de primeira geração devem ser administrados em doses mais altas para obter o mesmo grau de redução da glicose

(*Continua*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 29 Farmacologia do Pâncreas Endócrino** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
Meglitinidas: Nateglinida Repaglinida	Diabetes melito Tipo 2	*Hipoglicemia* Diarréia, náusea, infecção das vias respiratórias superiores	Cetoacitose diabética Diabetes melito Tipo 1	As meglitinidas apresentam considerações terapêuticas semelhantes às das sulfoniluréias
SENSIBILIZADORES DA INSULINA: TIAZOLIDINEDIONAS (TZD) ***Mecanismo — Ligam-se ao receptor nuclear de hormônio, o receptor γ ativado por proliferador peroxissômico (PPARγ), e o estimulam, aumentando, assim, a sensibilidade da insulina no tecido adiposo, no fígado e no músculo***				
Pioglitazona Rosiglitazona	Diabetes melito Tipo 2 Síndrome do ovário policístico	*Insuficiência cardíaca, hepatite colestática, hepatotoxicidade, edema macular diabético* Edema, ganho de peso, aumento das HDL e LDL, diminuição dos níveis circulantes de triglicerídios e ácidos graxos livres	Hipersensibilidade à pioglitazona ou rosiglitazona	As TZD não aumentam os níveis de insulina e, portanto, não induzem hipoglicemia As mais recentes TZD parecem ter menos hepatotoxicidade
SENSIBILIZADORES DA INSULINA: BIGUANIDAS ***Mecanismo — Ativam a proteinocinase dependente de AMP (AMPPK), bloqueando a degradação dos ácidos graxos e inibindo a gliconeogênese e a glicogenólise hepáticas; aumentam a atividade do receptor de insulina e a responsividade metabólica do fígado e no músculo esquelético***				
Metformina	Diabetes melito Tipo 2 Síndrome do ovário policístico	*Acidose láctica* Diarréia, dispepsia, flatulência, náusea, vômitos, deficiência de cobalamina	Insuficiência cardíaca Septicemia Consumo abusivo de álcool Doença hepática Doença respiratória Comprometimento renal Meios de contraste iodados se houver suspeita de alteração aguda da função renal, visto que isso pode resultar em acidose láctica Acidose metabólica	O desconforto GI associado ao uso da metformina é habitualmente transitório e pode ser minimizado através de titulação lenta da dose A incidência de acidose láctica é baixa e previsível; tipicamente, ocorre acidose láctica com o uso de metformina em pacientes que apresentam outras afecções que predispõem à acidose metabólica Não induz hipoglicemia Diminui os níveis séricos de lipídios e diminui o peso corporal
AGONISTAS E PRODUTOS MIMÉTICOS DO GLP-1 ***Mecanismo — Agonista do receptor do peptídio glucagon-símile-1 (GLP-1), que aumenta a secreção de insulina dependente da glicose, inibe a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e diminui o apetite (exenatida); inibidor da dipeptil peptidase IV (DPP-IV), que retarda a velocidade de inativação proteolítica do GLP-1 e outros hormônios incretina (sitagliptina)***				
Exenatida	Diabetes melito Tipo 2	Hipoglicemia, náusea, vômitos, diarréia, nervosismo, tontura, cefaléia	Diabetes melito Tipo 1 Cetoacidose diabética	A exenatida não é disponível por via oral e deve ser injetada Tipicamente utilizada em associação com metformina ou com uma sulfoniluréia para melhorar o controle da glicose
Sitagliptina	Diabetes melito Tipo 2	Infecção das vias respiratórias superiores, nasofaringite, cefaléia, náusea, diarréia, aumento discreto dos níveis séricos de creatinina	Diabetes melito Tipo 1 Cetoacidose diabética	É necessário um ajuste da dose em pacientes com doença renal moderada ou grave Pode causar hipoglicemia em associação com sulfoniluréias e insulina Os níveis de digoxina devem ser monitorizados em pacientes em uso de digoxina e sitagliptina

DIAZÓXIDO ***Mecanismo — Liga-se à subunidade SUR1 dos canais de K^+/ATP nas células β do pâncreas e estabiliza o estado do canal ligado ao ATP (aberto), de modo que as células β permanecem hiperpolarizadas; isso diminui a secreção de insulina pelas células***				
Diazóxido	Hipoglicemia devido a hiperinsulinismo Hipertensão maligna	*Insuficiência cardíaca, retenção hídrica, cetoacidose diabética, hipernatremia obstrução intestinal, pancreatite, neutropenia, trombocitopenia, doença extrapiramidal* Angina, hipotensão, taquiarritmia, hirsutismo, hiperglicemia, dispepsia, tontura, glicosúria	Hipersensibilidade ao diazóxido	O diazóxido também hiperpolariza os canais que contêm SUR2 nas células musculares cardíacas e musculares lisas e pode ser utilizado para diminuir a pressão arterial em emergências hipertensivas
ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA ***Mecanismo — Inibe a liberação de GHRH***				
Octreotida	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 25			
GLUCAGON EXÓGENO ***Mecanismo — Hormônio polipeptídico, produzido pelas células α das ilhotas de Langerhans no pâncreas, que estimula a gliconeogênese e a glicogenólise no fígado, resultando em elevação da glicemia***				
Glucagon	Hipoglicemia Relaxante intestinal antes de radiografias do trato gastrintestinal	Exantema, náusea, vômitos	Feocromocitoma conhecido	Utilizado no tratamento da hipoglicemia grave, quando a administração de glicose oral ou intravenosa não é possível A ação hiperglicêmica do glucagon é transitória e depende de uma reserva hepática suficiente de glicogênio

30

Farmacologia da Homeostasia do Mineral Ósseo

Allen S. Liu, Ariel Weissmann, Ehrin J. Armstrong e Armen H. Tashjian, Jr.

Introdução
Caso
Fisiologia da Homeostasia Mineral Óssea
Estrutura do Osso
Equilíbrio do Mineral
Regulação da Remodelagem Óssea
Controle Hormonal do Cálcio e do Fosfato
Paratormônio
Vitamina D
Calcitonina
Glicocorticóides, Hormônio da Tireóide e Esteróides Gonadais
Fisiopatologia
Osteoporose
Doença Renal Crônica
Classes e Agentes Farmacológicos
Agentes Anti-Reabsortivos
Terapia de Reposição Hormonal (TRH)
Moduladores Seletivos dos Receptores de Estrógeno
Bifosfonatos
Calcitonina
Agentes Anabólicos Ósseos
Fluoreto
Paratormônio
Tratamento do Hiperparatireoidismo Secundário
Fixadores de Fosfato Orais
Vitamina D e Análogos
Calcimiméticos
Cálcio Oral
Vitamina D
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Os 206 ossos do esqueleto humano estão longe de ser as estruturas sem vida que costumamos imaginar. Os ossos estão sendo remodelados continuamente e participam de numerosas funções além do suporte estrutural e da proteção conferidos aos órgãos internos, incluindo a hematopoese e o armazenamento dos minerais. Este capítulo enfoca o papel crítico do osso na homeostasia mineral, o processo e a regulação da remodelagem óssea, as doenças que podem surgir em decorrência da perturbação dos delicados equilíbrios da homeostasia mineral e da remodelagem óssea e as terapias farmacológicas utilizadas no tratamento dessas afecções. Um conceito-chave relativo aos agentes farmacológicos discutidos neste capítulo consiste em diferenciar os agentes anti-reabsortivos ósseos, que retardam a perda óssea, dos agentes anabólicos ósseos, que têm o potencial de aumentar a massa óssea global.

■ Caso

MS é uma mulher caucasiana, de 60 anos de idade, que procura o seu médico devido ao aparecimento recente de dor lombar, que começou quando pisou acidentalmente em um buraco na rua. É saudável nos demais aspectos.

As menstruações cessaram quando tinha 54 anos. Teve poucos sintomas pós-menopáusicos e nunca tomou terapia de reposição hormonal. A menarca ocorreu aos 11 anos de idade. Teve um filho, que nasceu quando ela tinha 38 anos. A mãe faleceu aos 55 anos com câncer de mama, e, recentemente, foi estabelecido o diagnóstico de câncer de mama em sua irmã, de 58 anos. A paciente tem um estilo de vida moderadamente ativo e joga tênis durante 1 hora, aproximadamente uma vez por semana. O pai e a tia materna morreram de coronariopatia na sétima década de vida.

Ao exame físico, MS apresenta hipersensibilidade focal sobre a vértebra lombar L1. Pesa 61 kg e tem 1,62 m, porém acredita que tenha perdido alguma altura no decorrer do último ano. Todos os exames laboratoriais encontram-se dentro dos limites normais. A radiografia lateral da coluna revela uma fratura por compressão de L1 e osteopenia generalizada. A medida da densidade mineral óssea (DMO) na coluna e no quadril fornecem valores que estão 2,6 desvios-padrão abaixo do valor máximo normal para mulheres.

O médico diagnostica osteoporose pós-menopáusica e fratura recente de L1 por compressão. MS pede a seu médico que discuta as opções terapêuticas disponíveis e demonstra interesse particular nos riscos e benefícios potenciais de cada opção.

QUESTÕES

- **1.** Por que MS corre risco particularmente alto de osteoporose?
- **2.** Essa paciente corre risco de câncer de mama e/ou de doença cardiovascular? Como isso altera a escolha dos agentes farmacológicos que podem ser prescritos?
- **3.** Quais as opções terapêuticas disponíveis para MS? Quais as vantagens e desvantagens de cada opção?

FISIOLOGIA DA HOMEOSTASIA MINERAL ÓSSEA

O esqueleto humano está sendo continuamente remodelado por células especializadas, denominadas osteoblastos e osteoclastos, em resposta a forças mecânicas e a fatores humorais. Vários desses fatores humorais — paratormônio, vitamina D e calcitonina — controlam a remodelagem do osso com a finalidade de manter a homeostasia do cálcio. Outros hormônios, como os glicocorticóides, o hormônio da tireóide e os esteróides gonadais, também exercem efeitos importantes sobre a integridade do osso. Esta seção procede a uma revisão dos mecanismos celulares e moleculares que medeiam a formação e a reabsorção ósseas, bem como dos mecanismos pelos quais os hormônios (especialmente o paratormônio e a vitamina D) mantêm os níveis plasmáticos de cálcio dentro de uma estreita faixa de concentração.

ESTRUTURA DO OSSO

A Fig. 30.1 ilustra a estrutura de um osso longo. Observe que o osso cortical forma uma camada externa espessa ou "córtex" ao redor de uma medula, que consiste em osso trabecular e medula óssea. Nos ossos como os corpos vertebrais, bem como no colo e na cabeça do fêmur, o osso cortical forma uma camada mais delgada que circunda um cerne maior de osso trabecular. São encontrados osteoblastos e osteoclastos tanto na superfície externa (abaixo do periósteo) quanto em todas as superfícies internas do osso, incluindo o endósteo que reveste os canais centrais no osso cortical e todas as numerosas superfícies do osso trabecular.

O osso é constituído por 25% de componentes orgânicos e 75% de componentes inorgânicos. O componente orgânico inclui as células (osteoblastos, osteoclastos, osteócitos e células de revestimento ósseas), o osteóide (uma matriz constituída primariamente de fibras de colágeno do tipo I) e várias outras proteínas em pequenas quantidades. O componente inorgânico consiste em sais cristalinos de fosfato de cálcio, primariamente **hidroxiapatita**. A fórmula química da hidroxiapatita é $(Ca)_5(PO_4)_3OH$. Noventa e nove por cento do cálcio no corpo são armazenados no esqueleto, em sua maior parte na forma de hidroxiapatita.

EQUILÍBRIO DO MINERAL

O cálcio é absorvido no intestino delgado por dois mecanismos: transporte facilitado, que ocorre através do intestino delgado, e transporte ativo dependente da vitamina D, que ocorre principalmente no duodeno. Em condições normais, cerca de 300 mg, ou menos de um terço da ingestão diária média de 1.000 mg de cálcio da dieta, são absorvidos pelo intestino; uma quantidade correspondente é excretada nas fezes (Fig. 30.2). A absorção de cálcio pode aumentar até 600 mg por dia na presença de **calcitriol** (a forma ativa da vitamina D), conforme discutido adiante. Para manter a homeostasia do cálcio, a sua absorção pelo intestino é equilibrada por perdas diárias de cálcio através de excreção renal (cerca de 200 mg por dia) e secreções (primariamente saliva e bile) que são eliminadas nas fezes (cerca de 100 mg por dia; Fig. 30.2). Em comparação com a homeostasia do cálcio, a do fosfato não é tão rigorosamente regulada.

REGULAÇÃO DA REMODELAGEM ÓSSEA

A homeostasia óssea pode ser considerada como um equilíbrio dinâmico entre processos anabólicos (formação óssea) e catabólicos (reabsorção óssea). *Os **osteoblastos** são as células principalmente responsáveis pela atividade anabólica, enquanto os **osteoclastos** são responsáveis pela atividade catabólica.* A regulação desses dois tipos de células por hormônios, fatores mecânicos e citocinas determina o equilíbrio entre a formação e a reabsorção ósseas (ver adiante).

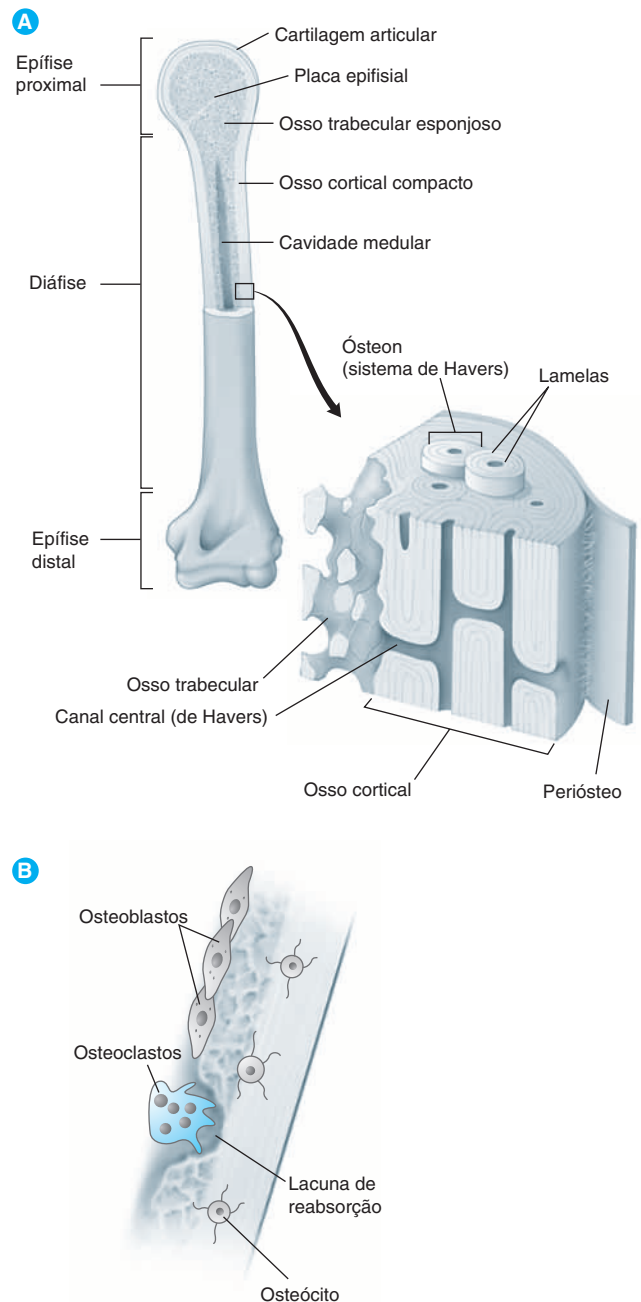



Fig. 30.1 Estrutura do osso. A. O painel superior mostra a estrutura de um osso longo (exemplificado pelo úmero). Observe que a diáfise possui uma camada espessa de osso cortical compacto, enquanto a epífise é constituída predominantemente de osso trabecular. O painel inferior mostra a estrutura detalhada do osso. **B.** A remodelagem óssea é um equilíbrio dinâmico entre a atividade catabólica dos osteoclastos e a atividade anabólica dos osteoblastos. A remodelagem óssea ocorre, em sua maior parte, no osso trabecular. Por conseguinte, qualquer condição capaz de perturbar o processo de mineralização e/ou a renovação óssea irá afetar preferencialmente os locais do esqueleto e as regiões do osso que apresentam grandes áreas trabeculares. Por esse motivo, as fraturas osteoporóticas ocorrem comumente nos corpos vertebrais e no colo do fêmur.

Fig. 30.2 Equilíbrio diário do cálcio corporal total. No estado de equilíbrio do cálcio corporal total, o fluxo de cálcio inclui uma captação efetiva de 200 mg do trato GI por dia e a excreção de 200 mg por dia pelos rins. A vitamina D [$1,25(OH)_2D_3$] aumenta a absorção de Ca^{2+} a partir do trato GI. A secreção endógena de paratormônio (PTH) modula a reabsorção óssea e estimula a reabsorção tubular de cálcio no néfron; ambos os efeitos determinam uma elevação do Ca^{2+} plasmático. O PTH também aumenta a excreção urinária de fosfato inorgânico (PO_4). Em contrapartida, a injeção exógena de PTH (*em azul*), uma vez ao dia, estimula a formação de novo osso (acreção). A calcitonina exógena (CT; *em azul*) inibe a reabsorção óssea.

Para manter a sua força com o decorrer do tempo e responder de modo adaptativo aos estresses físicos, o osso humano é continuamente reabsorvido e reformado. Esse processo é conhecido como **remodelagem**. Devido, em parte, à sua grande área de superfície em que pode ocorrer a remodelagem, 25% do osso trabecular são remodelados a cada ano no adulto. Em contrapartida, apenas 3% do osso cortical sofrem remodelagem anualmente. Essa diferença é importante, *visto que as condições patológicas que comprometem a remodelagem óssea afetam preferencialmente os ossos com elevado conteúdo de osso trabecular, como o colo do fêmur e os corpos vertebrais*.

A remodelagem é efetuada pela atividade coordenada de milhões de unidades celulares — as **unidades multicelulares básicas** (UMB) — que consistem em osteoblastos e osteoclastos. O processo de reabsorção começa quando sinais físicos ou químicos (discutidos adiante) recrutam os osteoclastos, que começam a escavar pequenas cavidades sobre a superfície do osso (Fig. 30.3). Os osteoclastos emitem projeções semelhantes a vilosidades sobre a superfície óssea. Essas vilosidades secretam enzimas proteolíticas, como a colagenase, que digerem a matriz orgânica. Após a sua fixação firme à superfície óssea, os osteoclastos estabelecem um microambiente ácido através da produção de vários ácidos orgânicos, incluindo ácido láctico, ácido carbônico e ácido cítrico, e uso de uma H^+-ATPase nas vilosidades para bombear prótons na superfície óssea. A dissolução da hidroxiapatita pode ser expressa da seguinte maneira:

$$(Ca)_5(PO_4)_3OH \rightarrow 5Ca^{2+} + 3PO_4^{-3} + OH^- \qquad \text{Equação 30.1}$$

A secreção de ácidos orgânicos e de prótons pelos osteoclastos consome hidróxido na superfície óssea; de acordo com o princípio de Le Châtelier, o consumo de OH^- impulsiona a reação para a direita e resulta em aumento da dissolução da hidroxiapatita. Trata-se de um mecanismo importante explorado pelos osteoclastos para reabsorver o componente mineral do osso.

Depois de um período de cerca de 3 semanas de reabsorção óssea, as citocinas e outros fatores liberados da matriz começam a estimular a proliferação, a diferenciação e a ativação dos osteoblastos. Esses osteoblastos substituem os osteoclastos na cavidade de reabsorção (lacuna) e começam a preencher novamente a cavidade com camadas concêntricas ou **lamelas** de matriz orgânica não-mineralizada (osteóide) (Fig. 30.3). À medida que os osteoblastos continuam depositando a matriz, eles ficam totalmente circundados por essa matriz e passam a ser denominados osteócitos (Fig. 30.1). Os osteócitos maduros podem atuar como mecanossensores no osso. À medida que a cavidade é preenchida com novo osteóide, diversos fatores essenciais ao processo de mineralização são secretados pelos

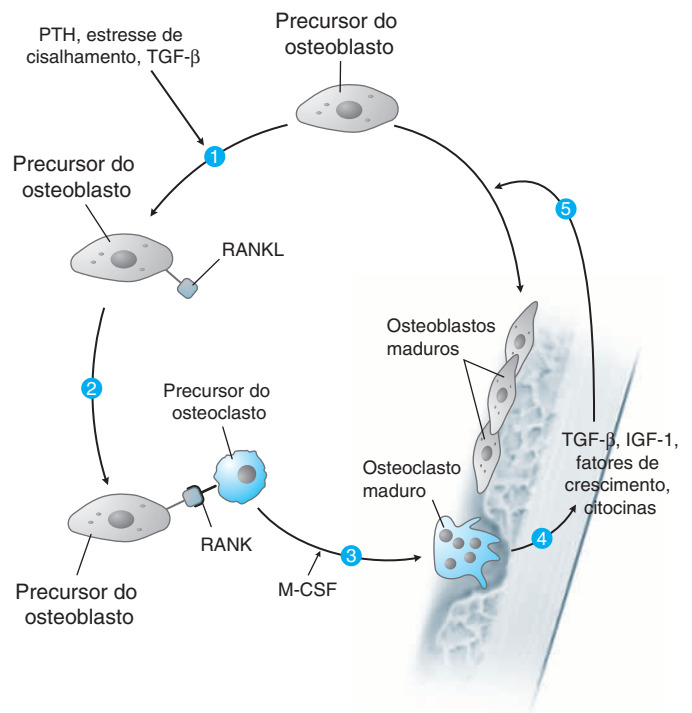



Fig. 30.3 Interação dos osteoblastos e dos osteoclastos na remodelagem do osso. A reabsorção e a formação ósseas estão acopladas pelas interações entre os osteoblastos e os osteoclastos: (1) Fatores como o paratormônio (PTH), o estresse do cisalhamento e o fator transformador do crescimento β (TGF-β) induzem os precursores osteoblásticos a expressar o fator de diferenciação dos osteoblastos, o ligante de RANK (RANKL). (2) O RANKL liga-se ao RANK, um receptor expresso nos precursores dos osteoclastos. (3) A interação de ligação RANKL-RANK, juntamente com outros fatores, como o fator de estimulação de colônias de macrófagos (M-CSF), induz a diferenciação dos precursores osteoclásticos em osteoclastos maduros. (4) À medida que os osteoclastos maduros reabsorvem o osso, ocorre liberação de fatores ligados à matriz, como o TGF-β, o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), outros fatores de crescimento e citocinas. (5) Esses fatores liberados estimulam o desenvolvimento dos precursores osteoblásticos em osteoblastos maduros, que começam a preencher as cavidades de reabsorção produzidas pelos osteoclastos.

osteoblastos. Esses fatores incluem a **fosfatase alcalina** e as proteínas de ligação do cálcio. A fosfatase alcalina hidrolisa vários ésteres de fosfato; entre esses ésteres, destaca-se o pirofosfato, que é um inibidor da mineralização óssea. A hidrólise do pirofosfato também aumenta a concentração local de fosfato inorgânico. A hidrólise do pirofosfato catalisada pela fosfatase alcalina e a liberação de fosfato inorgânico juntos promovem a cristalização de sais de fosfato de cálcio. De modo complementar, a secreção de proteínas de ligação do cálcio aumenta a concentração local de cálcio e, portanto, facilita ainda mais a formação de hidroxiapatita.

CONTROLE HORMONAL DO CÁLCIO E DO FOSFATO

O cálcio é essencial para numerosos processos fisiológicos importantes, como a liberação de neurotransmissores, a contração muscular e a coagulação sangüínea. Até mesmo pequenos desvios nos níveis extracelulares de cálcio podem ter sérias conseqüências. Por conseguinte, existe uma relação muito cuidadosa da homeostasia do cálcio. A homeostasia do fosfato também precisa ser regulada, uma vez que a ocorrência de alterações nas concentrações plasmáticas de fosfato afeta os níveis plasmáticos de cálcio (ver adiante). A homeostasia do cálcio e do fosfato é mediada por três hormônios principais — o paratormônio (PTH), a vitamina D e, em menor grau, a calcitonina. Além disso, os glicocorticóides, o hormônio da tireóide e os hormônios gonadais possuem efeitos menos pronunciados sobre a homeostasia do cálcio e do fosfato. O Quadro 30.1 fornece um resumo dos mecanismos e efeitos desses hormônios sobre a homeostasia do cálcio e do fosfato.

Paratormônio

O regulador endócrino mais importante da homeostasia do cálcio é o **paratormônio** (hormônio das paratireóides), um hormônio peptídico de 84 aminoácidos secretado pelas glândulas paratireóides. A secreção de PTH é regulada de maneira precisa em resposta aos níveis plasmáticos de cálcio. Existem receptores sensores de cálcio sobre a membrana plasmática das células principais na glândula paratireóide; quando ocupados por íons de cálcio extracelulares, esses receptores acoplados à proteína G medeiam aumentos nos níveis intracelulares de cálcio livre, que, por sua vez, diminuem a secreção de PTH pré-formado. Através desse mecanismo, *a concentração plasmática elevada de cálcio suprime a secreção de PTH, enquanto os baixos níveis plasmáticos de cálcio estimulam a secreção de PTH*. (Nota: Em muitos outros tecidos secretores, o aumento do cálcio intracelular intensifica a secreção. Por conseguinte, a célula principal das paratireóides é um tanto singular na sua resposta a alterações do cálcio intracelular.)

O PTH atua sobre três órgãos, elevando a concentração plasmática de cálcio: atua diretamente sobre o rim e o osso e indiretamente sobre o trato gastrintestinal (GI) (Fig. 30.4). Os efeitos fisiológicos mais rápidos do PTH consistem em aumentar a reabsorção de cálcio e diminuir a reabsorção de fosfato pelo rim. Essas ações diminuem a excreção urinária de cálcio, enquanto produzem um aumento na excreção urinária de fosfato. Dessa maneira, o PTH eleva os níveis plasmáticos de cálcio e diminui as concentrações plasmáticas de fosfato.

Outro efeito importante, embora mais lento, do PTH resulta de sua ação direta sobre as células ósseas. O PTH em níveis fisiológicos estimula os receptores de PTH de superfície celular nos osteoblastos, induzindo essas células a aumentar a expressão de diversas proteínas. Uma dessas proteínas induzidas pelo PTH é o fator de diferenciação dos osteoclastos, o **ligante RANK (RANKL)**. O RANKL liga-se ao **RANK**, um receptor expresso sobre as células precursoras dos osteoclastos na medula óssea, que promove a diferenciação desses precursores em osteoclastos maduros (Fig. 30.3). O conseqüente aumento da atividade osteoclástica resulta em aumento da reabsorção óssea

QUADRO 30.1 Resumo do Controle Endócrino da Homeostasia do Cálcio e do Fosfato

HORMÔNIO	ÓRGÃO-ALVO	MECANISMO	EFEITO FINAL
PTH	Trato GI	↑ Absorção de Ca^{2+} através da ação da vitamina D	↑ [Ca^{2+}] ↓ [P_i]
	Rim	↑ Reabsorção de Ca^{2+}; ↓ reabsorção de P_i	↑ [Ca^{2+}] ↓ [P_i]
	Osso	↑ Atividade dos osteoclastos (PTH contínuo)	↓ Massa óssea
		↑ Atividade dos osteoblastos (PTH uma vez ao dia)	↑ Massa óssea
Vitamina D	Trato GI	↑ Absorção de Ca^{2+} e de P_i	↑ [Ca^{2+}] ↑ [P_i]
	Rim	↑ Reabsorção de Ca^{2+} e de P_i	
	Osso	↑ Número e atividade dos osteoclastos	
	Glândula paratireóide	Inibição da síntese de PTH	
Calcitonina	Osso	↓ Atividade osteoclástica	↓ [Ca^{2+}] ↓ [P_i]
Glicocorticóides	Trato GI	↓ Absorção de Ca^{2+}, resultando em ↑ PTH	Osteopenia
	Rim	↓ Reabsorção de Ca^{2+} e de P_i	Osteoporose
	Osso	↓ Atividade dos osteoblastos; ↑ apoptose dos osteoblastos	
Hormônio da tireóide	Osso	Reabsorção > formação óssea	Osteopenia
Esteróides gonadais	Osso	↓ Atividade dos osteoclastos; ↑ apoptose dos osteoclastos	↓ Reabsorção óssea
		↓ Apoptose dos osteoblastos	

P_i, fosfato inorgânico; GI, gastrintestinal.

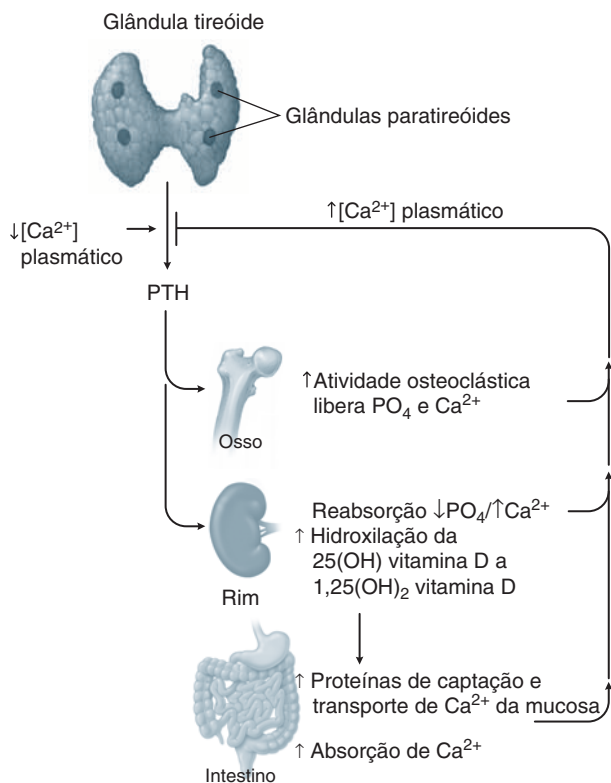



Fig. 30.4 Resumo das ações do PTH sobre o osso, o rim e o intestino. A diminuição do $[Ca^{2+}]$ plasmático constitui o estímulo primário para a secreção de paratormônio (PTH) pelas glândulas paratireóides. O PTH atua elevando os níveis plasmáticos de Ca^{2+} através de seus efeitos sobre o osso, o rim e o intestino. No osso, o PTH promove um aumento na diferenciação dos precursores osteoclásticos em osteoclastos maduros. Os osteoclastos reabsorvem o osso e, portanto, liberam fosfato inorgânico (PO_4) e Ca^{2+} no plasma. No rim, o PTH aumenta a reabsorção tubular de Ca^{2+} e diminui a reabsorção tubular distal de PO_4. Além disso, o PTH estimula as células tubulares proximais a hidroxilar a 25(OH) vitamina D, formando $1,25(OH)_2$ vitamina D. A seguir, $1,25(OH)_2$ vitamina D estimula a absorção intestinal de Ca^{2+}, aumentando a expressão de proteínas de captação e transporte de Ca^{2+} na mucosa. Observe que o efeito do PTH sobre o intestino é indireto, através do aumento na síntese renal da forma ativa da vitamina D. Numa alça de retroalimentação negativa estritamente controlada, o aumento do $[Ca^{2+}]$ plasmático inibe a secreção adicional de PTH pelas glândulas paratireóides.

e, portanto, na liberação de cálcio e de fosfato na circulação. Através desse mecanismo, a ação direta do PTH sobre o osso produz elevação das concentrações plasmáticas de cálcio.

Por fim, o PTH produz elevação dos níveis plasmáticos de cálcio através de um efeito indireto sobre o intestino. O PTH estimula o rim não apenas a aumentar a reabsorção de cálcio e a diminuir a do fosfato, conforme descrito anteriormente, mas também a aumentar a conversão da forma precursora 25-hidroxi da vitamina D na 1,25-diidroxivitamina D biologicamente ativa (calcitriol). Essa hidroxilação ocorre nas células do túbulo proximal. Por sua vez, o calcitriol aumenta a reabsorção de cálcio no intestino delgado (discutido adiante).

Apesar de o PTH ter sido geralmente considerado um hormônio catabólico ósseo, *as evidências atuais indicam que, em certas circunstâncias, o PTH também pode aumentar a formação óssea e a massa óssea*. Nessas condições, parece que o PTH pode prolongar a sobrevida dos osteoblastos e promover a diferenciação dos precursores osteoblásticos em osteoblastos maduros. Especificamente, a interação intermitente e breve (1 a 2 horas) do PTH com o seu receptor sobre os osteoblastos maduros estimula a $G\alpha_s$, que aumenta a atividade da adenilil ciclase, o que, por sua vez, aumenta o cAMP intracelular. O aumento transitório do cAMP induzido pelo PTH possui um efeito antiapoptótico sobre os osteoblastos. Além disso, a elevação do cAMP promove a liberação de IGF-1 pelos osteoblastos, induzindo a diferenciação das células precursoras osteoblásticas na medula óssea em osteoblastos maduros (Fig. 30.3). Embora o PTH intermitente também induza a produção de citocinas, como a IL-6, por células precursoras estromais, e embora essas citocinas estimulem, em última análise, a proliferação dos osteoclastos, esse efeito catabólico é dominado agudamente pela ativação induzida pelo PTH da atividade potencializadora de formação óssea dos osteoblastos.

Por outro lado, a interação contínua do PTH com seu receptor sobre os osteoblastos maduros estimula essas células a produzir proteínas de ligação do IGF (IGFBP, *IGF-binding proteins*). A conseqüente redução nos níveis de IGF-1 livre diminui o estímulo para diferenciação das células precursoras dos osteoblastos. Além disso, conforme descrito anteriormente, a interação contínua do PTH induz a expressão de fatores de diferenciação dos osteoclastos, como o RANKL, nos osteoblastos. Como resultado efetivo da exposição contínua ao PTH, o número de osteoclastos torna-se maior do que o número de osteoblastos, e a reabsorção supera a formação óssea. Em termos conceituais, os efeitos diferenciais da exposição intermitente *versus* contínua ao PTH assemelham-se à situação observada com o GnRH: o GnRH pulsátil estimula a secreção de LH e de FSH pela adeno-hipófise, enquanto o GnRH contínuo suprime a liberação dessas gonadotropinas (ver Cap. 25). Devido ao efeito diferencial do PTH, a administração intermitente de PTH na forma de injeção única diária ou por alguma outra tecnologia de liberação de fármacos permite o uso do PTH para promover a atividade dos osteoblastos e, assim, aumentar a produção de matriz óssea, a densidade do mineral ósseo, a qualidade do osso e a massa óssea (ver adiante).

Vitamina D

Apesar de seu nome, a **vitamina D** é produzida pelo corpo em quantidades suficientes, de modo que o seu suprimento na dieta não é necessário em condições normais. Devido à sua produção endógena e circulação no sangue para produzir respostas em tecidos-alvo distantes, a vitamina D é apropriadamente considerada um hormônio. O termo vitamina D aplica-se a dois compostos relacionados, o **colecalciferol** e o **ergocalciferol**. O colecalciferol ou vitamina D_3 é a forma sintetizada na pele a partir de um precursor, denominado 7-desidrocolesterol. Essa via de biossíntese é estimulada pela exposição da pele à radiação ultravioleta da luz solar (Fig. 30.5). O ergocalciferol ou vitamina D_2 é a forma produzida pelos vegetais. (A vitamina D_2 também é a forma encontrada em muitas preparações comerciais, bem como a forma adicionada ao leite.) A vitamina D_2 e a vitamina D_3 possuem atividades biológicas iguais, e o "D" que aparece nos compostos discutidos adiante refere-se a ambas as formas D_2 e D_3 do hormônio.

Seja a partir de uma fonte endógena (pele) ou exógena (dietética), a vitamina D é transportada até o fígado, onde é armazenada ou convertida em calcifediol [25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D] pela primeira de duas etapas enzimáticas de hidroxilação. A segunda hidroxilação enzimática, que depende do PTH e que ocorre no túbulo proximal do rim, converte o calcifediol na forma ativa final da vitamina D, denominada calcitriol [1α,25-hidroxivitamina D, ou $1,25(OH)_2D$].

O efeito primário do calcitriol sobre o equilíbrio do cálcio ocorre no intestino delgado, onde aumenta a absorção

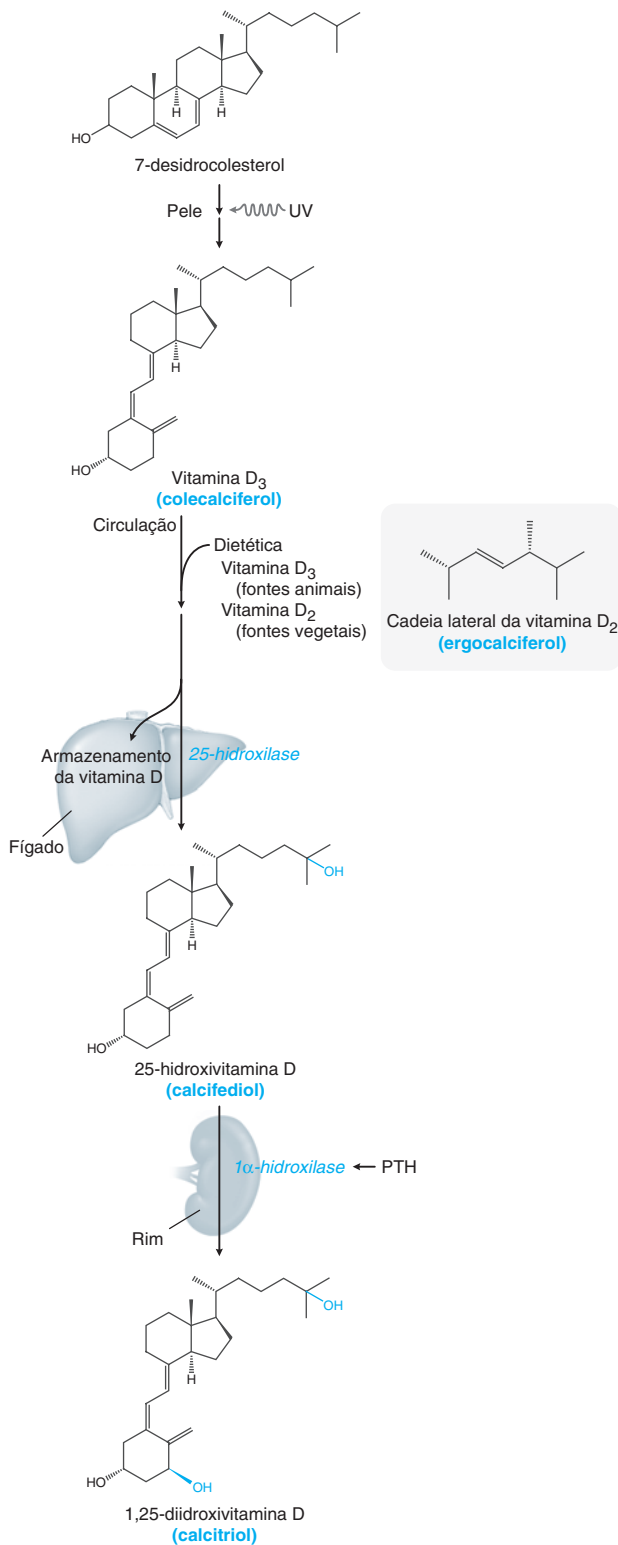



Fig. 30.5 Fotobiossíntese e ativação da vitamina D. Tanto a vitamina D endógena quanto a forma exógena são convertidas em 25-hidroxivitamina D no fígado e, a seguir, em calcitriol no rim. O calcitriol é o metabólito ativo da vitamina D. A vitamina D_3 endógena é sintetizada na pele a partir do 7-desidrocolesterol, numa reação catalisada pela luz ultravioleta. A vitamina D exógena pode ser fornecida na forma de D_3 (de fontes animais) ou D_2 (de fontes vegetais). As vitaminas D_3 e D_2 possuem a mesma atividade biológica. O paratormônio (PTH) aumenta a atividade da 1α-hidroxilase no rim e, portanto, estimula a conversão da 25-hidroxivitamina D em calcitriol.

do cálcio dietético. O calcitriol intensifica a absorção do Ca^{2+} através de sua ação sobre receptores nucleares do enterócito, supra-regulando a expressão de genes que codificam diversas proteínas da borda em escova. O calcitriol também promove o transporte transcelular do Ca^{2+} através do enterócito, induzindo a expressão (1) de uma bomba de captação de cálcio na superfície luminal do enterócito; (2) da calbindina, uma proteína de ligação do Ca^{2+} intracelular; e (3) de uma bomba de Ca^{2+} dependente de ATP, que extrai o Ca^{2+} do enterócito para os capilares circundantes.

O calcitriol possui efeitos que não estão tão bem elucidados sobre outros órgãos-alvo, incluindo as glândulas paratireóides, o osso, os rins e o sistema imune. O calcitriol liga-se a receptores nucleares presentes nas células paratireóideas, inibindo, assim, a síntese e a liberação de PTH. No osso, o calcitriol aumenta o número e a atividade dos osteoclastos, resultando em aumento da reabsorção óssea. Algumas evidências sugerem que o calcitriol (ou análogos do calcitriol) também pode aumentar a formação óssea. No túbulo distal do rim, o calcitriol aumenta a reabsorção tanto do cálcio quanto do fosfato. No sistema imune, a produção de calcitriol pelos macrófagos pode atuar como supressor local das células imunes adaptativas; essa observação levou ao uso da vitamina D no tratamento da psoríase, uma doença dermatológica auto-imune.

Calcitonina

A **calcitonina** é o terceiro hormônio envolvido na homeostasia do cálcio. A calcitonina é um peptídio de 32 aminoácidos, produzido e liberado pelas células C parafoliculares da glândula tireóide em resposta à hipercalcemia. *A calcitonina liga-se diretamente a receptores presentes nos osteoclastos; essa ligação inibe a atividade reabsortiva dessas células e, portanto, diminui a reabsorção óssea e os níveis plasmáticos de cálcio*. Nos seres humanos adultos, a calcitonina endógena exerce apenas um efeito fraco sobre os níveis plasmáticos de cálcio, e a eliminação da secreção de calcitonina após tireoidectomia geralmente não provoca alterações significativas nos níveis plasmáticos de cálcio. Entretanto, a calcitonina exógena tem sido utilizada como agente terapêutico no tratamento da osteoporose, conforme discutido adiante.

Glicocorticóides, Hormônio da Tireóide e Esteróides Gonadais

Embora o PTH, a vitamina D e, em menor grau, a calcitonina sejam os principais reguladores da homeostasia do cálcio, vários outros hormônios endógenos exercem efeitos importantes sobre o metabolismo do mineral ósseo. Esses hormônios incluem os glicocorticóides, o hormônio tireoidiano, os estrógenos e os andrógenos.

Os glicocorticóides em doses farmacológicas diminuem tanto a absorção intestinal quanto a reabsorção tubular renal de cálcio. Embora ambos os efeitos tenham tendência a reduzir os níveis plasmáticos de cálcio, o uso de glicocorticóides não está associado ao desenvolvimento de hipocalcemia. Isso pode ser explicado, em parte, por um aumento compensatório do PTH, que é estimulado pela diminuição da absorção intestinal de cálcio e reabsorção renal de cálcio. Além disso, os glicocorticóides exercem efeitos diretos sobre o osso, uma vez que inibem a maturação e a atividade dos osteoblastos e promovem a apoptose dos osteoblastos. Por conseguinte, os glicocorticóides preservam o nível plasmático de cálcio dentro dos limites normais, porém à custa da integridade do osso. Com

efeito, a administração prolongada de doses farmacológicas de glicocorticóides constitui uma causa comum de osteoporose iatrogênica. Na obtenção da anamnese de um paciente como MS, é importante determinar se o paciente fez uso de glicocorticóides por um período extenso de tempo, visto que isso pode representar um fator de risco significativo para o desenvolvimento de osteoporose.

O hormônio tireoidiano em excesso também aumenta a renovação óssea. Ao estimular mais a reabsorção do que a formação óssea, o hormônio da tireóide em níveis elevados e prolongados pode causar osteopenia. Com efeito, a osteopenia pode ser uma manifestação do hipertireoidismo. Por conseguinte, a avaliação da osteoporose de MS deve incluir a determinação dos níveis de hormônio tireoidiano e de TSH para excluir a possibilidade de hipertireoidismo (ver Cap. 26).

Os estrógenos e os andrógenos exercem efeitos inibitórios sobre a atividade osteoclástica e, portanto, retardam a taxa de renovação e de perda óssea. Especificamente, os esteróides gonadais inibem a produção de citocinas pelos osteoblastos — como a interleucina 6 —, que recrutam e ativam os osteoclastos. O estrógeno também possui um efeito pró-apoptótico sobre os próprios osteoclastos e um efeito antiapoptótico sobre os osteoblastos e osteócitos. Conforme descrito de modo mais pormenorizado no Cap. 28, o estrógeno exerce suas ações principalmente através de sua ligação ao receptor de estrógeno (ER), que é um fator de transcrição nuclear. A ligação do estrógeno facilita a dimerização do ER, permitindo ao complexo estrógeno-ER recrutar moléculas co-ativadoras ou co-repressoras e ligar-se a regiões promotoras dos genes-alvo. Dessa maneira, o estrógeno regula a transcrição de genes-alvo que codificam, por exemplo, as citocinas, que são importantes na renovação óssea.

FISIOPATOLOGIA

A renovação óssea, incluindo ciclos repetidos de reabsorção e formação ósseas, é necessária para manter a integridade do esqueleto. A **osteoporose** e a **doença renal crônica** são dois distúrbios comuns da homeostasia do mineral ósseo. Na osteoporose, ocorre comprometimento da renovação óssea, de modo que a reabsorção excede a formação óssea. Na doença renal crônica, a fisiopatologia envolve uma complexa inter-relação entre a diminuição da absorção de mineral e o **hiperparatireoidismo secundário**. O Quadro 30.2 fornece um breve resumo dessas doenças, bem como de outras doenças da homeostasia do mineral ósseo, incluindo seus mecanismos, manifestações clínicas e tratamentos.

QUADRO 30.2 Mecanismos, Manifestações Clínicas e Tratamentos das Doenças Comuns da Homeostasia do Mineral Ósseo

DOENÇA	MECANISMO	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	TRATAMENTO
Osteoporose Senil Pós-menopáusica	Reabsorção óssea > formação óssea ↓ Estrógeno	Osso frágil Vulnerável a fraturas	Cálcio Vitamina D Bifosfonatos Raloxifeno (MSRE) Calcitonina PTH
Doença renal crônica	↓ Excreção de fosfato ↓ Produção de $1,25(OH)_2D$	Osteomalacia Osteíte fibrosa cística	Restrição do fosfato Vitamina D ativa Calcimiméticos
Raquitismo Nutricional	Luz solar inadequada ou ↓ vitamina D na dieta	Deformidades esqueléticas em crianças	Vitamina D
Resistente à vitamina D	Defeito na reabsorção renal de fosfato e na produção de vitamina D	Osteomalacia em adultos	Fosfato oral Calcitriol
Dependente de vitamina D tipo I	↓ Produção de $1,25(OH)_2D$		Fosfato oral Calcitriol
Dependente de vitamina D tipo II	Receptores defeituosos para $1,25(OH)_2D$		Calcitriol (doses altas)
Hiperparatireoidismo primário	↑ PTH → ↑ reabsorção óssea → hipercalcemia	Osteoporose Nefrolitíase Osteíte fibrosa cística Depressão	Remoção cirúrgica Agentes calcimiméticos (em fase de investigação)
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF)	Mutação no receptor sensor de Ca^{2+}	Hipocalciúria Hipercalcemia Hipermagnesemia	Nenhum
Hipoparatireoidismo	Diminuição da atividade ou ausência das glândulas paratireóides; → hipocalcemia e hiperfosfatemia	Excitabilidade neuromuscular Tetania Depressão	Cálcio Vitamina D
Pseudo-hipoparatireoidismo	Comprometimento da resposta ao PTH → hipocalcemia	Baixa estatura Metacarpos curtos	Cálcio Vitamina D
Doença de Paget	↑ Renovação óssea local	Dor óssea Perda da audição Insuficiência cardíaca de alto débito	Bifosfonatos Calcitonina

OSTEOPOROSE

A osteoporose é uma afecção comum, que resulta de uma diminuição na produção de matriz óssea e redução da DMO. A diminuição da massa óssea predispõe a fraturas após traumatismo mínimo. A DMO normal é definida como um valor situado dentro de um desvio-padrão da DMO média de adultos jovens (o "*T score*"), conforme determinado por técnicas radiográficas. A **osteopenia** é definida por valores de 1,0 a 2,5 desvios-padrão abaixo da média, enquanto a **osteoporose** é definida por valores de mais de 2,5 desvios-padrão abaixo da média.

A osteoporose está associada a um risco aumentado de fratura, especialmente nas vértebras, no colo do fêmur e no rádio (fraturas da coluna, quadril e de Colles, respectivamente). O quadro de MS, com dor lombar causada por fratura de uma vértebra lombar por compressão, é típico.

Existem duas categorias de osteoporose — a **osteoporose primária** e a **secundária** — e dois tipos de osteoporose primária — **osteoporose senil** e **osteoporose pós-menopáusica**. A massa óssea máxima é alcançada no adulto jovem e é determinada por diversos fatores, incluindo níveis dietéticos de cálcio, estado hormonal, nível de atividade física e fatores genéticos, como alelos para o receptor de vitamina D. *Uma vez alcançada a massa óssea máxima, ocorre um declínio gradual da massa óssea durante a meia-idade e a vida adulta avançada*. Esse declínio provavelmente resulta de imperfeições no processo de remodelagem do osso: a formação óssea mediada pelos osteoblastos não acompanha totalmente o ritmo de reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Além disso, com a idade, os osteoblastos apresentam uma redução na sua capacidade de proliferar, de sintetizar a matriz óssea orgânica e de responder aos fatores de crescimento. Em conseqüência, observa-se uma perda média de 0,7% da massa óssea por ano. Por fim, essa taxa de perda óssea pode levar à osteoporose senil na idade avançada (Fig. 30.6).

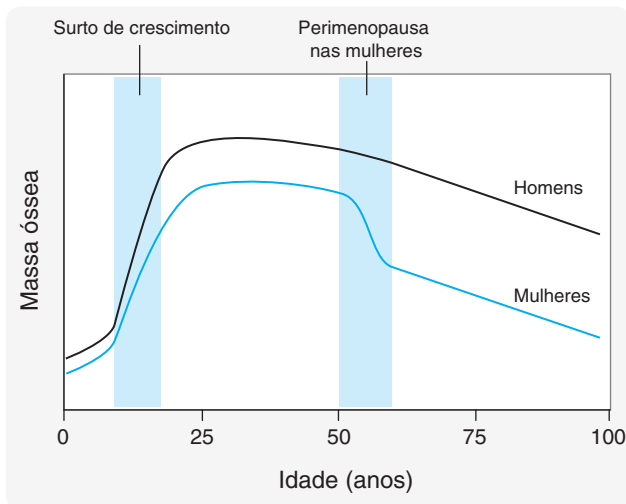



Fig. 30.6 Massa óssea em função da idade. Tanto nos homens quanto nas mulheres, a massa óssea aumenta com a idade até alcançar um pico no adulto jovem, quando então passa a declinar gradualmente em cerca de 0,7% por ano. Nas mulheres, o início da menopausa precipita um acentuado declínio da massa óssea, visto que a diminuição na produção de estrógeno leva a um aumento da reabsorção óssea. À medida que a massa óssea diminui com a idade, o esqueleto pode tornar-se frágil o suficiente para resultar em fraturas por traumatismo mínimo. Os agentes anti-reabsortivos têm por objetivo diminuir a taxa de declínio da massa óssea. Em contrapartida, os agentes anabólicos ósseos podem ser utilizados para aumentar a massa óssea e, portanto, para corrigir situações nas quais já ocorreu uma perda significativa da massa óssea.

A osteoporose pós-menopáusica começa nos primeiros 3 a 5 anos após a menopausa, quando ocorre uma rápida perda da massa óssea relacionada com o acentuado declínio na produção de estrógeno. Por exemplo, foi estabelecido o diagnóstico de osteoporose em MS cerca de 6 anos após completar a menopausa. O declínio nos níveis de estrógeno leva a um aumento da atividade osteoclástica e da taxa de renovação óssea, causando um desequilíbrio entre a formação e a reabsorção ósseas. O maior tempo de sobrevida dos osteoclastos na ausência de estrógeno permite que essas células escavem cavidades mais profundas no osso trabecular, resultando em uma remodelagem óssea caracterizada por trabéculas amplamente espaçadas e finas com menos interconexões. Essas trabéculas remodeladas são estruturalmente mais fracas nas regiões de sustentação de peso do que as trabéculas espessas, pouco espaçadas e bem conectadas que caracterizam o osso das mulheres pré-menopáusicas. No osso cortical, as cavidades mais profundas coalescem, formando espaços porosos. A ausência de estrógeno também leva a um aumento da apoptose dos osteoblastos, de modo que essas células são incapazes de acompanhar o ritmo dos osteoclastos, bem como a um aumento da apoptose dos osteócitos, comprometendo a rede mecanossensorial que detecta microlesões e que estimula o reparo ósseo. O aumento da reabsorção óssea e o acúmulo de microlesões levam a um aumento da fragilidade óssea. Em resumo, *o osso frágil na osteoporose pós-menopáusica resulta de um defeito de renovação óssea, caracterizado por aumento da atividade dos osteoclastos e diminuição da atividade dos osteoblastos, formação de cavidades de reabsorção mais profundas e mais largas e comprometimento da rede mecanossensorial dos osteócitos* (Fig. 30.7).

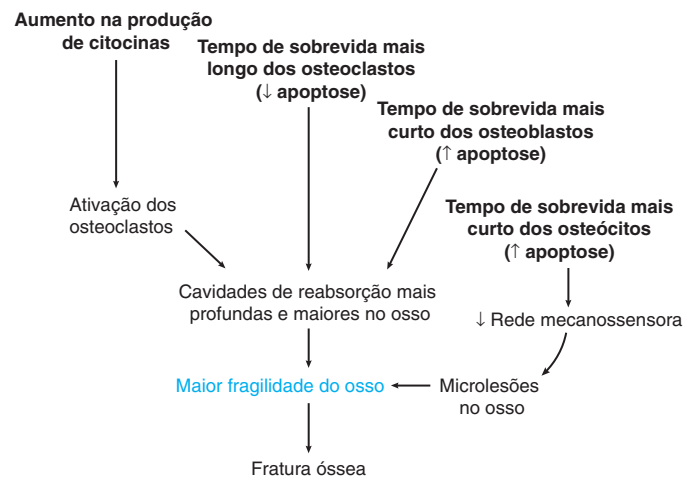



Fig. 30.7 Base fisiopatológica da osteoporose. Diversos fatores inter-relacionados contribuem para o desenvolvimento da osteoporose. Muitos desses fatores são ativados pelo declínio dos níveis de estrógeno nas mulheres perimenopáusicas. A produção desinibida de citocinas e outras moléculas reguladoras leva à ativação dos osteoclastos. A diminuição do estrógeno permite que esses osteoclastos tenham um tempo de sobrevida funcional mais prolongado; por outro lado, a ausência de estrógeno promove a apoptose dos osteoblastos e dos osteócitos. O conseqüente desequilíbrio entre a atividade dos osteoclastos e a dos osteoblastos leva à formação de cavidades de reabsorção profundas e grandes, tornando o osso frágil e sujeito a fraturas. A escassez relativa de osteócitos compromete a rede mecanossensorial da qual depende o reparo de microlesões no osso. O aumento das microlesões também predispõe à fragilidade óssea e eventuais fraturas. O estrógeno e o raloxifeno revertem essa seqüência fisiopatológica de eventos ao suprimir a produção de citocinas, ao promover a apoptose dos osteoclastos e ao inibir a apoptose dos osteoblastos e osteócitos (*não ilustrados*).

Conforme discutido anteriormente, a remodelagem ocorre em maior grau no osso trabecular do que no osso compacto. Uma vez que os ossos apendiculares, como os ossos longos dos membros, contêm quantidades consideráveis de osso cortical compacto, enquanto os ossos axiais, como a coluna vertebral e a pelve, contêm predominantemente osso trabecular, os ossos axiais são mais propensos à osteoporose do que ossos apendiculares. Dentro de 25 a 35 anos após a menopausa, as mulheres podem perder até 35% da massa óssea cortical e até 50% da massa óssea trabecular.

Certas doenças sistêmicas e medicamentos induzem **osteoporose secundária**. As causas predisponentes comuns incluem tireotoxicose, hiperparatireoidismo, glicocorticóides em altas doses, tabagismo e consumo abusivo de álcool. O melhor tratamento da osteoporose secundária consiste na resolução da causa subjacente.

DOENÇA RENAL CRÔNICA

A doença renal crônica afeta a homeostasia do mineral ósseo principalmente através de **hiperparatireoidismo secundário**, que aumenta a reabsorção óssea. Sob a influência do hiperparatireoidismo secundário, os ossos desenvolvem **osteomalacia** (diminuição da mineralização) e **osteíte fibrosa cística** (aumento da reabsorção osteoclástica do osso com reposição por tecido fibroso). *O hiperparatireoidismo na doença renal crônica resulta da ação de diversos fatores, incluindo produção diminuída de 1,25(OH)$_2$ vitamina D, hipocalcemia e hiperfosfatemia* (Fig. 30.8). Cada um desses fatores origina-se em decorrência de uma redução da função renal, manifestada por comprometimento da capacidade de síntese renal [importante para, entre outros processos, a etapa de 1α-hidroxilação na síntese de 1,25(OH)$_2$ vitamina D] e da função tubular renal (importante na excreção de fosfato).

Os níveis inadequados de 1,25(OH)$_2$ vitamina D [1,25(OH)$_2$D] levam a uma absorção intestinal inadequada de cálcio. O conseqüente desenvolvimento de hipocalcemia estimula a síntese e a secreção de PTH e suprime a sua degradação. Acredita-se também que os baixos níveis de 1,25(OH)$_2$D causem uma redução na síntese dos receptores de cálcio nas células principais das glândulas paratireóides. A diminuição no número de receptores de cálcio eleva o ponto de ajuste para a regulação do cálcio, de

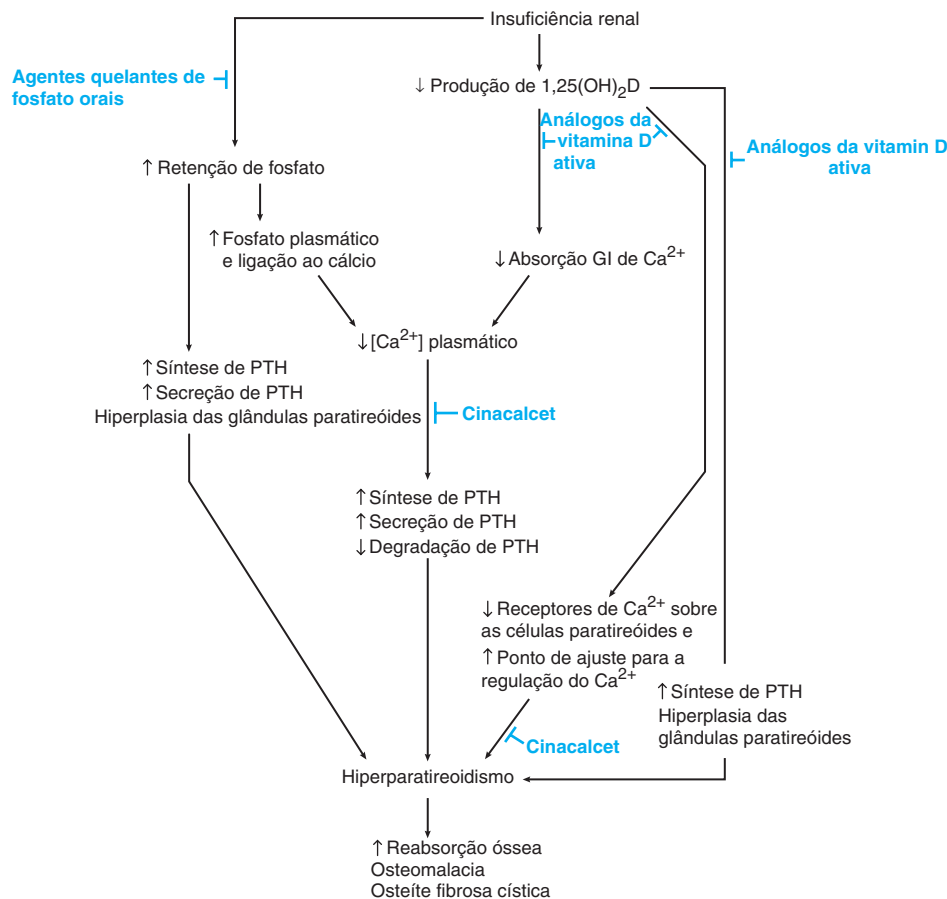



Fig. 30.8 Base fisiopatológica da osteomalacia e da osteíte fibrosa cística na doença renal crônica. Na doença renal crônica, o comprometimento da função renal leva a uma redução na síntese de 1,25(OH)$_2$ vitamina D e redução na excreção de fosfato. A diminuição da 1,25(OH)$_2$ vitamina D resulta em absorção gastrintestinal (GI) diminuída de Ca^{2+}, enquanto a retenção aumentada de fosfato provoca elevação dos níveis plasmáticos de fosfato, que forma complexos com o Ca^{2+}. Por conseguinte, através desses dois mecanismos, a doença renal crônica leva ao desenvolvimento de hipocalcemia. A hipocalcemia estimula a síntese e a secreção de paratormônio (PTH) e suprime a degradação do hormônio. Os níveis diminuídos de 1,25(OH)$_2$ vitamina D estimulam a síntese de PTH e a hiperplasia das glândulas paratireóides e levam a uma redução no número de receptores de Ca^{2+} sobre as células principais das glândulas paratireóides e a um ponto de ajuste elevado para a regulação do Ca^{2+}. A hiperfosfatemia também pode estimular diretamente um aumento na síntese e na secreção de PTH. Essa combinação de complexos eventos reguladores leva ao hiperparatireoidismo, uma síndrome caracterizada por aumento da reabsorção óssea, osteomalacia e osteíte fibrosa cística. Os agentes quelantes de fosfato orais reduzem os níveis plasmáticos de fosfato, impedindo a absorção do fosfato da dieta. Os análogos da vitamina D ativa transpõem o defeito na atividade da 1α-hidroxila na hidroxilase renal que acompanha a doença renal crônica. O cinacalcet modula a atividade do receptor sensor de Ca^{2+} nas células principais, de modo que o receptor é ativado na presença de concentrações plasmáticas mais baixas de Ca^{2+}.

modo que é necessária a presença de uma concentração mais elevada de cálcio para suprimir a secreção de PTH. Através desse mecanismo, o hiperparatireoidismo pode persistir, mesmo na presença de hipercalcemia. Além disso, as evidências sugerem que a $1,25(OH)_2D$ normalmente suprime tanto o crescimento das glândulas paratireóides quanto a transcrição do gene do PTH. Por conseguinte, a deficiência de $1,25(OH)_2D$ na doença renal crônica provoca hiperparatireoidismo secundário através de vários mecanismos distintos. Essa compreensão levou ao desenvolvimento de várias formas de tratamento para as seqüelas metabólicas da doença renal crônica, incluindo análogos da vitamina D ativa — que prescindem da necessidade da atividade da 1α-hidroxilase nos rins — e o calcimimético cinacalcet — que ajusta a sensibilidade do receptor sensor de cálcio nas células principais das paratiróides (ver adiante).

A hiperfosfatemia, que resulta de uma diminuição da excreção renal de fosfato, exacerba ainda mais a hipocalcemia da doença renal crônica. A hiperfosfatemia induz o desenvolvimento de hipocalcemia ao alterar o equilíbrio entre formação e dissolução da hidroxiapatita, conforme descrito na Equação 30.1. Os precipitados extravasculares de fosfato de cálcio também podem causar lesão de outros tecidos.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

Nesses últimos anos, ocorreram avanços significativos no tratamento da osteoporose e da doença renal crônica. Para a osteoporose, os agentes farmacológicos importantes podem ser divididos em duas categorias principais: *os fármacos que inibem a reabsorção óssea e os fármacos que estimulam a formação óssea*. Os agentes anti-reabsortivos consistem em terapia de reposição hormonal (TRH), moduladores seletivos dos receptores de estrógeno, bifosfonatos e calcitonina, enquanto os agentes anabólicos ósseos incluem o fluoreto e o paratormônio. Para a doença renal crônica, os agentes farmacológicos relevantes consistem em *fármacos que reduzem os níveis plasmáticos de fosfato* (agentes fixadores de fosfato orais) e *fármacos que diminuem a síntese e a secreção de paratormônio* (vitamina D, análogos da vitamina D e calcimiméticos). O cálcio e a vitamina D por via oral também desempenham um importante papel na prevenção e no tratamento da osteoporose, do raquitismo e do hipoparatireoidismo.

AGENTES ANTI-REABSORTIVOS

Os fármacos empregados no tratamento dos distúrbios da homeostasia do osso são, em sua maioria, agentes anti-reabsortivos, que atuam através da supressão da reabsorção óssea osteoclástica. Entretanto, como a reabsorção e a formação ósseas são processos estreitamente acoplados, a ocorrência de uma diminuição em um deles tipicamente leva a uma redução do outro. Em conseqüência, os agentes anti-reabsortivos induzem pouco ganho efetivo da massa óssea, embora impeçam, em grande parte, a perda progressiva da massa esquelética. Acredita-se que o aumento da DMO durante o período inicial da terapia anti-reabsortiva representa a mineralização das cavidades de reabsorção que foram produzidas durante o período anterior de reabsorção óssea excessiva. Os aumentos subseqüentes da DMO devem-se a uma deposição contínua de mineral (mineralização secundária), que ocorre devido à inibição da reabsorção.

Terapia de Reposição Hormonal (TRH)

O estrógeno tem sido um dos fármacos mais comumente prescritos para a osteoporose pós-menopáusica. A ação do estrógeno consiste em reduzir a reabsorção óssea ao suprimir a transcrição dos genes que codificam citocinas, como a IL-6, que induzem a proliferação, a diferenciação e a ativação dos osteoclastos. O estrógeno também promove a apoptose dos osteoclastos, enquanto inibe a apoptose dos osteoblastos e osteócitos. O estrógeno não aumenta a formação óssea, porém mantém a massa óssea ou retarda a perda de osso através de suas propriedades anti-reabsortivas.

O estrógeno é administrado de modo cíclico com um agente progestacional para reduzir o risco de câncer endometrial (ver Cap. 28). A TRH também alivia os sintomas pós-menopáusicos, incluindo ondas de calor e ressecamento da vagina. Com freqüência, a aderência da paciente constitui um problema na TRH, visto que os efeitos adversos do estrógeno, incluindo sangramento vaginal e hipersensibilidade das mamas, podem levar a paciente a interromper o tratamento. A TRH também aumenta o risco de tromboembolia venosa, visto que o estrógeno promove a síntese hepática dos fatores da coagulação. Para muitas mulheres, a maior preocupação com a TRH consiste no aumento do risco a longo prazo de câncer de mama, que é pequeno, porém estatisticamente significativo. Em 2002, um estudo de grande porte patrocinado pelo governo (National Institutes of Health) concluiu que o risco aumentado de doença cardiovascular e de câncer de mama supera os benefícios potenciais da TRH sobre o osso e outros tecidos. Esses achados estimularam o uso de terapias alternativas para a osteoporose e a investigação de novos agentes farmacológicos mais seguros. Como MS possui duas parentas próximas com câncer de mama, deve-se considerar fortemente uma alternativa da TRH para o tratamento de sua osteoporose.

Moduladores Seletivos dos Receptores de Estrógeno

Os moduladores seletivos dos receptores de estrógeno (MSRE) constituem um grupo de compostos que se ligam ao receptor de estrógeno (ER) e que exercem efeitos teciduais seletivos sobre os órgãos-alvo do estrógeno. Dependendo do tecido, um MSRE é capaz de atuar como agonista ou como antagonista do estrógeno. Os mecanismos pelos quais um composto pode exercer efeitos tanto estrogênicos quanto antiestrogênicos estão começando a ser elucidados. Parece que os complexos de MSRE-ER: (1) ligam-se de modo seletivo a elementos de resposta hormonal teciduais específicos; e/ou (2) recrutam co-repressores e co-ativadores da transcrição teciduais seletivos (ver Cap. 28).

O objetivo do desenvolvimento de MSRE consiste em reter os efeitos benéficos do estrógeno sobre um ou mais tecidos e em eliminar os efeitos indesejáveis em outros tecidos. Os MSRE são agentes promissores na prevenção e no tratamento da osteoporose pós-menopáusica. Por exemplo, o **raloxifeno** é um agonista do estrógeno no osso, porém um antagonista no endométrio e na mama (Fig. 30.9). Esse agente foi aprovado para a prevenção e o tratamento da osteoporose. Foi demonstrado que o raloxifeno aumenta a densidade mineral óssea tanto vertebral quando não-vertebral, diminuindo o risco de fraturas vertebrais. Entretanto, não há evidências conclusivas de um efeito benéfico na redução do risco de fraturas de quadril. O uso do raloxifeno não está associado a câncer de mama ou endometrial. Com efeito, há evidências cumulativas de que o raloxifeno diminui o risco de câncer de mama. Além disso, o

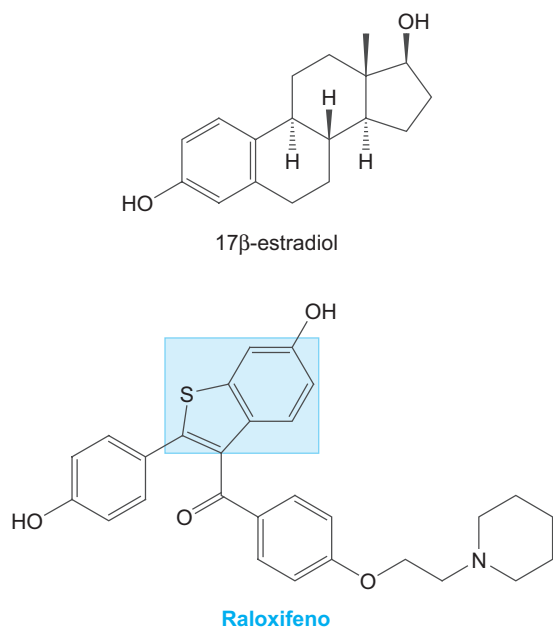



Fig. 30.9 Estruturas do 17β-estradiol e do raloxifeno. Apesar de o raloxifeno não ser uma molécula esteróide, assemelha-se ao 17β-estradiol na sua conformação. O raloxifeno liga-se ao domínio de ligação do ligante no receptor de estrógeno, permitindo a sua ação como agonista parcial do estrógeno em alguns tecidos (osso) e como antagonista do estrógeno em outros tecidos (endométrio e mama). Essa ação seletiva decorre do fato de que o complexo raloxifeno–receptor de estrógeno pode recrutar fatores co-ativadores ou co-repressores da transcrição de modo específico em nível tecidual (ver Cap. 28). O núcleo benzotiofeno do raloxifeno está indicado num boxe azul. (Ver a contracapa deste livro para as estruturas cristalinas do 17β-estradiol e do raloxifeno ligados ao domínio de ligação do ligante do receptor de estrógeno.)

raloxifeno baixa os níveis de colesterol LDL e, portanto, pode desempenhar um papel na prevenção da cardiopatia. Todavia, a exemplo do estrógeno, o raloxifeno aumenta o risco de tromboembolia venosa.

O raloxifeno pode constituir a terapia preferida para a osteoporose em mulheres com câncer de mama, em mulheres com história pregressa ou história familiar de câncer de mama ou câncer endometrial ou em mulheres que desejam evitar os efeitos adversos (como sangramento vaginal ou hipersensibilidade das mamas) que podem estar associados à TRH. Em virtude de sua história familiar de câncer de mama, MS pode beneficiar-se potencialmente do uso de raloxifeno.

Bifosfonatos

Os bifosfonatos (BP), que, no momento atual, constituem a classe mais amplamente utilizada de agentes anti-reabsortivos, são análogos do pirofosfato, cuja ligação P-O-P foi substituída por uma ligação P-C-P não-hidrolisável (Fig. 30.10). Quatro bifosfonatos amplamente utilizados (os denominados amino-bifosfonatos) — **alendronato**, **risedronato**, **pamidronato** e **ibandronato** — contêm um componente amino em uma das cadeias laterais, o que aumenta acentuadamente a sua atividade. O bifosfonato mais recentemente introduzido, o **ácido zoledrônico**, contém uma cadeia lateral imidazol.

Como os átomos de oxigênio nos grupos fosfonato podem combinar-se com cátions divalentes, como o cálcio, os BP tendem a concentrar-se no osso, onde são incorporados na matriz mineralizada. Os BP permanecem na matriz até que o osso seja subseqüentemente remodelado, quando os ácidos secreta-

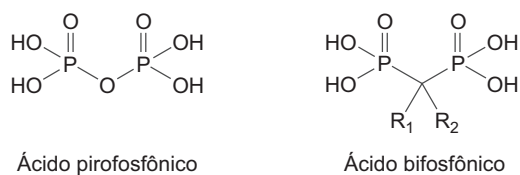



Fig. 30.10 Estruturas do pirofosfato e do bifosfonato. Observe que a estrutura P-O-P do pirofosfato (cuja forma protonada é o ácido pirofosfônico) é substituída por uma estrutura P-C-P no bifosfonato (cuja forma protonada é o ácido bifosfônico). Esse modelo é conservado em todos os bifosfonatos. Os grupos R diferem entre os diversos bifosfonatos; aqueles com componente amino possuem maior potência (*não indicado*).

dos pelos osteoclastos dissolvem a matriz mineral e liberam os BP. (Os BP também diminuem a solubilidade da hidroxiapatita, tornando-a mais resistente à reabsorção osteoclástica.) Algumas das moléculas de BP liberadas são então internalizadas pelos osteoclastos altamente fagocíticos. No interior dos osteoclastos, os amino-bifosfonatos inibem uma etapa na **via do mevalonato**, que é importante na prenilação de proteínas. (A prenilação, que inclui a farnesilação e a geranilgeranilação, envolve a adição pós-tradução de lipídios a certas proteínas de sinalização intracelulares, como GTPases.) A ruptura da via do mevalonato leva à perda de várias funções dos osteoclastos (por exemplo, atividade de H^+-ATPase) e provoca, em última análise, apoptose dessas células. Como a reabsorção óssea osteoclástica aumenta acentuadamente a concentração de BP na vizinhança local dos osteoclastos, os efeitos celulares da inibição da via do mevalonato parecem ser limitados aos osteoclastos.

Em virtude de seus efeitos anti-reabsortivos, os BP são utilizados no tratamento da osteoporose, da hipercalcemia dos processos malignos e da doença de Paget. Na atualidade, o alendronato, o risedronato e o ibandronato são aprovados para o tratamento e a prevenção da osteoporose. Todos eles são agentes orais que, nos estudos clínicos conduzidos, demonstraram aumentar a DMO da coluna e do quadril em mulheres pós-menopáusicas com osteopenia e osteoporose. Na osteoporose estabelecida, foi constatado que os três agentes diminuem o risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais. Por conseguinte, os BP orais devem constituir uma opção terapêutica razoável para MS. As formulações de alendronato e de risedronato uma vez por semana melhoram a conveniência e a aderência das pacientes ao tratamento. O ibandronato está disponível numa formulação administrada uma vez por mês.

Ocorre hipercalcemia dos processos malignos quando certos tumores produzem o peptídio relacionado ao paratormônio (PTHrP). Esse peptídio, que se assemelha ao PTH do ponto de vista estrutural e funcional, pode causar hipercalcemia através do mesmo mecanismo do PTH. O **pamidronato** e o **zoledronato** por via intravenosa foram aprovados para o tratamento dessa afecção (Boxe 30.1). Ambos os agentes inibem rapidamente a reabsorção óssea acelerada que resulta da hiperatividade osteoclástica mediada pelo PTHrP.

Foi constatado que os BP diminuem a taxa de renovação óssea na doença de Paget, diminuindo conseqüentemente a deformidade progressiva, a dor e as fraturas que caracterizam essa doença.

Em virtude de sua baixa biodisponibilidade oral, os BP devem ser administrados com quantidade considerável de água ao acordar pela manhã ou com estômago vazio. Os BP orais podem causar esofagite local e erosão esofágica; por esse motivo, as pacientes são aconselhadas a permanecer na posição ortostática durante 30 minutos após tomar a medicação e, a seguir, ingerir uma refeição antes de deitar.

BOXE 3.1 Tratamento da Hipercalcemia e da Hipocalcemia

HIPERCALCEMIA E SEU TRATAMENTO

A hipercalcemia é mais comumente tratada com uma ou mais de três abordagens distintas: diminuição da absorção intestinal de cálcio, aumento da excreção renal de cálcio e/ou inibição da reabsorção óssea. As doenças granulomatosas, como a tuberculose e a sarcoidose, podem causar hipercalcemia, devido à produção ectópica excessiva de calcitriol por células mononucleares. O conseqüente aumento da absorção de cálcio pelo trato GI pode ser atenuado pela administração de **fosfato oral**, que forma complexos insolúveis com o cálcio dietético, diminuindo, assim, a absorção de cálcio. Os glicocorticóides (mais comumente prednisona) também podem ser administrados para diminuir a produção ectópica de calcitriol.

A hipercalcemia dos processos malignos (por exemplo, câncer de mama metastático para o osso) é freqüentemente tratada através de aumento da excreção renal de cálcio e inibição da reabsorção óssea. Para a hipercalcemia aguda, a terapia de primeira linha consiste em **diurese salina**. Nesse tratamento, administra-se solução salina intravenosa, juntamente com um diurético de alça que aumenta a excreção renal de cálcio, como a furosemida. A diurese salina é muito efetiva, uma vez que diminui rapidamente os níveis plasmáticos elevados de cálcio. A infusão salina também reidrata o paciente e assegura uma filtração renal adequada. A reabsorção de cálcio no rim é, em parte, passiva, sendo impulsionada pelo gradiente eletroquímico associado à reabsorção de sódio. Ao inibir a reabsorção de sódio, os diuréticos de alça diminuem a reabsorção de cálcio e, portanto, aumentam a sua excreção renal.

A hipercalcemia aguda também pode ser tratada com **calcitonina**. Conforme assinalado no texto, a calcitonina diminui os níveis plasmáticos de cálcio através da inibição da atividade osteoclástica. Os efeitos da calcitonina são rápidos, porém de duração limitada, devido ao desenvolvimento de taquifilaxia dentro de vários dias.

O manejo a longo prazo da hipercalcemia pode ser obtido com o uso de **bifosfonatos**. A exemplo da calcitonina, esses agentes diminuem os níveis plasmáticos de cálcio através da inibição da atividade osteoclástica. Ao contrário da calcitonina, os BP não induzem taquifilaxia. Vários BP mostram-se efetivos para esse propósito, porém o pamidronato e o ácido zoledrônico constituem os fármacos de primeira linha.

Em geral, a hipercalcemia aguda grave ou sintomática (cálcio plasmático >12 mg/dL) é tratada com uma combinação de três das abordagens citadas: diurese salina com furosemida, calcitonina e pamidronato. Tipicamente, os dois primeiros agentes mostram-se efetivos nas primeiras 24 horas, enquanto o pamidronato é tipicamente efetivo em torno do terceiro dia.

HIPOCALCEMIA E SEU TRATAMENTO

Várias causas possíveis de hipocalcemia são reconhecidas, e o tratamento é mais bem implementado após a identificação da etiologia. Por exemplo, a hipomagnesemia, que induz resistência dos órgãos-alvo ao PTH e que diminui a síntese de PTH, constitui uma causa nutricional comum de hipocalcemia. Neste caso, o tratamento com **sulfato de magnésio** irá, em última análise, aumentar a concentração plasmática de cálcio. Nos casos em que a concentração plasmática de magnésio encontra-se dentro dos limites normais, o tratamento da hipocalcemia consiste principalmente em cálcio e vitamina D por via oral (calcitriol ou ergocalciferol).

Embora os bifosfonatos venham sendo utilizados clinicamente há mais de 10 anos e pareçam ser seguros, surgiu a preocupação de que a acentuada inibição da renovação óssea a longo prazo possa levar a uma hipermineralização e a alterações estruturais passíveis de afetar adversamente a qualidade e a força do osso. Na atualidade, sabe-se que alguns pacientes com doença dentária extensa e cirurgia oral podem apresentar osteonecrose da mandíbula após o uso de amino-bifosfonatos potentes. Isso também pode levar a uma certa preocupação em pacientes com hipercalcemia associada ao câncer, que são tratados com bifosfonatos intravenosos.

Calcitonina

Conforme discutido anteriormente, a calcitonina liga-se a um receptor acoplado à proteína G nos osteoclastos e o ativa, com conseqüente diminuição da atividade reabsortiva dessas células. Em virtude dessa ação, a calcitonina exógena pode ser utilizada no tratamento de afecções caracterizadas por elevada atividade osteoclástica, como doença de Paget, osteoporose e hipercalcemia. A preparação de calcitonina utilizada clinicamente deriva do salmão, visto que calcitonina de salmão possui maior afinidade pelo receptor de calcitonina humano e meia-vida mais longa do que a calcitonina humana. A calcitonina é um peptídio e, portanto, não pode ser administrada por via oral; com efeito, é administrada por via subcutânea ou na forma de *spray* nasal. Uma desvantagem importante na administração prolongada de calcitonina é a taquifilaxia que pode resultar da dessensibilização da via de sinalização do receptor.

Nos estudos clínicos conduzidos, foi constatado que a calcitonina intranasal retarda a perda óssea vertebral e diminui a incidência de fraturas vertebrais em mulheres pós-menopáusicas. Embora a eficácia da calcitonina seja menor que a do raloxifeno ou dos bifosfonatos, a calcitonina pode ser utilizada como alternativa desses fármacos em pacientes incapazes de tomá-los ou que demonstram relutância no seu uso. A calcitonina também possui propriedades analgésicas fracas, possivelmente em virtude de seus efeitos sobre os níveis de endorfina. A calcitonina seria uma opção terapêutica para MS; entretanto, seria um agente de segunda linha, em virtude de sua menor eficácia quando comparada com o raloxifeno.

AGENTES ANABÓLICOS ÓSSEOS

Os agentes anti-reabsortivos retardam a taxa de perda óssea mas não induzem a formação de novo osso. Para pacientes que já perderam uma grande quantidade de massa óssea (DMO de mais de 3,0 desvios-padrão abaixo do normal) ou que já sofreram uma ou mais fraturas osteoporóticas, os agentes anti-reabsortivos não constituem uma terapia ideal. Essa necessidade levou ao desenvolvimento dos agentes anabólicos ósseos, que são fármacos que realmente aumentam a massa óssea, e não apenas impedem a sua perda. O primeiro agente anabólico ósseo foi o fluoreto, e o segundo agente mais efetivo é o paratormônio.

Fluoreto

O fluoreto é um mitógeno para os osteoblastos. Os estudos clínicos realizados demonstraram que o fluoreto, em concentrações mais altas do que aquelas utilizadas para fluoração dos sistemas públicos de água, aumenta a massa de osso trabecular. Entretanto, o uso do fluoreto leva à conversão da hidroxiapatita em fluoroapatita, que é mais densa, porém mais quebradiça. Ainda não há certeza quanto ao fato de o fluoreto ser efetivo na prevenção de fraturas associadas à osteoporose; até o momento, os estudos conduzidos forneceram resultados inconsistentes.

Paratormônio

Conforme assinalado anteriormente, o PTH em concentrações plasmáticas persistentemente elevadas, como as que ocorrem no hiperparatireoidismo, leva a um aumento da remodelagem óssea, com maior absorção óssea do que formação. Em conseqüência, o osso pode tornar-se fraco e suscetível a fraturas e desenvolvimento de osteíte fibrosa cística. Em contrapartida, a estimulação intermitente das células ósseas pelo PTH também aumenta a remodelagem óssea, porém com maior formação de novo osso do que reabsorção de osso velho. O aumento na formação óssea deve-se ao fato de que o PTH promove agudamente a diferenciação dos osteoblastos e estimula a atividade dessas células; em comparação, a atividade do hormônio na promoção dos osteoclastos predomina com exposição alta ou contínua ao PTH. Por conseguinte, *a administração subcutânea de PTH uma vez ao dia favorece o anabolismo ósseo, enquanto a exposição contínua e elevada ao PTH favorece o catabolismo do osso*.

O PTH nativo é um peptídio de 84 aminoácidos, porém os fragmentos N-terminais que contêm os primeiros 31–34 aminoácidos do PTH retêm essencialmente todas as propriedades funcionais importantes da proteína nativa. Assim, nos estudos clínicos realizados, foi constatado que o fragmento 1–34 atua como poderoso agente anabólico, levando à formação de novo osso. Como o **PTH(1-34)** é um peptídio, a biodisponibilidade desse agente aproxima-se de zero quando administrado por via oral. A formulação atualmente disponível é uma injeção subcutânea (projetada para auto-administração); ainda não foi estabelecido se o peptídio pode ser formulado em uma forma de dosagem alternativa (por exemplo, pulmonar). O PTH(1-34) foi aprovado com o nome genérico de **teriparatida** para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas e em homens.

TRATAMENTO DO HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO

Na atualidade, existem três abordagens farmacológicas disponíveis para prevenção e modificação das seqüelas metabólicas da doença renal crônica: os fixadores de fosfato orais, a vitamina D e seus análogos e os calcimiméticos.

Fixadores de Fosfato Orais

Em pacientes com doença renal crônica, o fosfato plasmático aumentado pode formar complexos com o cálcio circulante. A conseqüente redução na concentração plasmática de cálcio pode levar ao hiperparatireoidismo. Existe um reconhecimento cada vez maior de que a intervenção precoce com restrição dietética de fosfato e uso de fixadores de fosfato por via oral pode limitar as seqüelas da doença renal crônica.

O **hidróxido de alumínio** foi um dos primeiros agentes utilizados no tratamento da hiperfosfatemia da doença renal crônica. O alumínio precipita-se com o fosfato no trato gastrintestinal, levando à formação de complexos não-absorvíveis. Apesar de ser efetiva na redução dos níveis plasmáticos de fosfato, essa abordagem tem a desvantagem de um risco a longo prazo significativo de toxicidade do alumínio. No decorrer de vários anos, o uso crônico de fixadores de fosfato a base de alumínio pode resultar em anemia crônica, osteomalacia e neurotoxicidade. Por essas razões, o alumínio foi abandonado, em grande parte, como forma de tratamento da hiperfosfatemia, exceto em casos de hiperfosfatemia refratária.

As preparações orais de **carbonato de cálcio** e **acetato de cálcio** são freqüentemente utilizadas para reduzir os níveis plasmáticos de fosfato. Esses agentes, quando administrados nas refeições, ligam-se ao fosfato da dieta, inibindo a sua absorção. Entretanto, nas doses necessárias para a ligação do fosfato, esses fármacos também podem causar hipercalcemia iatrogênica e podem aumentar o risco de calcificações vasculares.

O **sevelâmer** é uma resina trocadora de íons catiônicos não-absorvível que se liga ao fosfato intestinal, diminuindo, assim, a absorção do fosfato dietético. O sevelâmer liga-se também aos ácidos biliares, levando à interrupção da circulação êntero-hepática e a uma redução da absorção de colesterol.

Vitamina D e Análogos

Como o comprometimento na síntese de derivados da 1α-vitamina D constitui um dos principais distúrbios homeostáticos que levam ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário na doença renal crônica, a vitamina D proporciona uma terapia de reposição lógica para essa doença. Três congêneres da vitamina D ativa (isto é, 1α-hidroxilada) foram aprovados para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário. *Todos esses agentes não necessitam da 1α-hidroxilação no rim e, portanto, mostram-se úteis no tratamento de doenças ósseas que complicam a insuficiência renal*. A vitamina D ativa aumenta a absorção dietética de cálcio, e a conseqüente elevação nos níveis plasmáticos de cálcio suprime a secreção de PTH pré-formado pelas células principais das glândulas paratireóides. Além disso, esses fármacos ligam-se aos receptores de vitamina D ativa nas células principais e os ativam, suprimindo, assim, a transcrição do gene do PTH. É preciso ter cuidado para evitar o desenvolvimento de hipercalcemia quando se administra qualquer um dos congêneres da vitamina D ativa.

O **calcitriol** [$1,25(OH)_2D_3$] é a forma diidroxilada da vitamina D_3. O calcitriol está disponível nas formas oral e intravenosa; alguns dados sugerem que a formulação intravenosa pode ser mais efetiva em pacientes submetidos a hemodiálise. O calcitriol não deve ser administrado a pacientes com doença renal crônica até que a hiperfosfatemia tenha sido controlada com dieta e/ou agentes farmacológicos, visto que a adição de calcitriol pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de cálcio e de fosfato.

O **paricalcitol** [$19\text{-nor-}1,25(OH)_2D_2$] é um análogo sintético da vitamina D que pode reduzir os níveis plasmáticos de PTH sem elevar significativamente as concentrações plasmáticas de cálcio. O **doxecalciferol** [$1\alpha\text{-}(OH)D_2$] é a forma 1α-hidroxilada da vitamina D_2; é 25-hidroxilado no fígado à forma 1,25-diidroxi totalmente ativa.

Calcimiméticos

Embora a vitamina D e seus análogos possam ser efetivos no tratamento do hiperparatireoidismo secundário, esses agen-

tes também podem levar ao desenvolvimento indesejável de hipercalcemia e hiperfosfatemia. Os denominados calcimiméticos — agentes que modulam a atividade do receptor sensível ao cálcio sobre as células principais — podem constituir um tratamento efetivo para o hiperparatireoidismo que não provoca esses efeitos indesejáveis. O **cinacalcet**, o primeiro calcimimético aprovado pela FDA, liga-se à região transmembrana do receptor sensível ao cálcio e, portanto, modula a atividade do receptor, aumentando a sua sensibilidade ao cálcio. Como o receptor ligado ao cinacalcet é ativado na presença de concentrações mais baixas de cálcio, a síntese e a secreção de PTH também são suprimidas em concentrações mais baixas de cálcio. Como mostra a Fig. 30.8, esses efeitos interrompem a seqüência fisiopatológica de eventos que levam da doença renal crônica ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário. O cinacalcet foi aprovado para o tratamento do hiperparatireoidismo secundário, bem como para o tratamento da hipercalcemia associada ao carcinoma das paratireóides.

CÁLCIO ORAL

O cálcio oral possui utilidade tanto terapêutica quanto profilática. É administrado como terapia para os estados de hipocalcemia associados a certos distúrbios, como o raquitismo dependente de vitamina E e o hipoparatireoidismo. Nos casos graves de hipocalcemia, o cálcio pode ser administrado por via intravenosa. As formulações intravenosas de uso comum incluem o **gliconato de cálcio** e o **cloreto de cálcio**. O gliconato de cálcio constitui freqüentemente a preparação de escolha, uma vez que produz menos irritação venosa.

Como medida preventiva contra a osteoporose ou nos casos de hipocalcemia leve, o cálcio é tipicamente administrado por via oral, na forma de sal de cálcio. As formulações orais comumente utilizadas incluem o **citrato de cálcio**, o **carbonato de cálcio**, o **fosfato de cálcio** e o **lactato de cálcio**. O citrato de cálcio é a forma de absorção mais rápida, porém o carbonato de cálcio é mais amplamente utilizado, em virtude de seu baixo custo, ampla disponibilidade (por exemplo, *Tums*) e propriedades antiácidas.

Nos estudos clínicos realizados, foi demonstrado que a suplementação dietética de cálcio diminui moderadamente a perda óssea vertebral em mulheres pós-menopáusicas, embora seus efeitos sobre a prevenção de fraturas sejam menos claros. Como as mulheres perdem cerca de 15% do cálcio esquelético depois da menopausa, a suplementação profilática de cálcio no período pré-menopáusico pode ajudar a manter a densidade óssea acima do limiar crítico de fratura, mesmo na presença de rápida perda óssea pós-menopáusica.

Se MS tivesse tomado regularmente cálcio no período pré-menopáusico e perimenopáusico, essa medida poderia ter ajudado a reduzir o risco de fratura da coluna. Como essa paciente não tem nenhuma história de cálculos renais, deve ser aconselhada a tomar diariamente suplementação de cálcio (e de vitamina D) como parte do tratamento da osteoporose.

VITAMINA D

As preparações de vitamina D incluem o **colecalciferol** (vitamina D_3), o **ergocalciferol** (vitamina D_2), o **calcifediol** [25(OH)D] e o **calcitriol** [$1,25(OH)_2D_3$] (Fig. 30.5). Dispõe-se também de vários análogos sintéticos da vitamina D, conforme já assinalado (ver "Vitamina D e Análogos").

A vitamina D é utilizada no tratamento do hipoparatireoidismo, do raquitismo, da osteomalacia, da osteoporose e da doença renal crônica. Quando se deseja uma rapidez de ação, o calcitriol é preferido, visto que essa forma ativa da vitamina é capaz de produzir elevações das concentrações plasmáticas de cálcio dentro de 24 a 48 horas. Como a vitamina D aumenta tanto o cálcio quanto o fosfato do plasma, é preciso monitorar cuidadosamente os níveis plasmáticos desses minerais.

No caso do *hipoparatireoidismo*, são utilizadas grandes doses de vitamina D e de cálcio para restaurar a normocalcemia e a normofosfatemia. O calcitriol pode ser administrado para um início de ação mais rápido, mas provavelmente não oferece nenhuma vantagem sobre a vitamina D para tratamento a longo prazo.

No caso do *raquitismo nutricional*, a vitamina D é administrada em baixas doses como medida preventiva e em doses mais altas como tratamento. No raquitismo resistente à vitamina D acompanhado de hipofosfatemia, são administrados tanto o fosfato oral quanto altas doses de vitamina D; o calcitriol também demonstrou ser útil. Para o raquitismo dependente de vitamina D do tipo I, pode-se utilizar vitamina D ou calcitriol. O raquitismo dependente de vitamina D do tipo II mostra-se refratário ao tratamento com vitamina D convencional; entretanto, o calcitriol em altas doses demonstrou ser efetivo para alguns pacientes com essa doença.

Ainda não foram obtidas evidências conclusivas sobre a eficiência da vitamina D e seus análogos como monoterapia na prevenção ou no tratamento da osteoporose. São utilizados vitamina D e suplementos dietéticos de cálcio em associação na prevenção e no tratamento da *osteoporose*, possivelmente pelo fato de que muitos indivíduos idosos apresentam uma ingestão deficiente de cálcio e também apresentam deficiência de vitamina D. A associação demonstrou ser modestamente eficaz na prevenção de fraturas nas vértebras, porém faltam evidências quanto à sua eficácia contra fraturas em locais não-vertebrais.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

O osso é constituído de componentes orgânicos e inorgânicos. O componente orgânico consiste em células (osteoblastos, osteoclastos e osteócitos) e numa matriz orgânica, denominada osteóide (principalmente colágeno do tipo I). O componente inorgânico é constituído primariamente pelo sal de fosfato de cálcio, a hidroxiapatita. A estrutura dinâmica do osso depende do equilíbrio relativo entre processos anabólicos e catabólicos, bem como dos reguladores fisiológicos da homeostasia do cálcio e do fosfato. Os moduladores mais importantes da remodelagem óssea e da homeostasia do mineral ósseo são o paratormônio (PTH) e a vitamina D. Através de suas ações sobre o osso, o rim e o intestino, esses dois hormônios preservam a homeostasia do mineral ósseo, algumas vezes à custa da integridade do osso. Os distúrbios ósseos podem resultar de níveis anormais desses hormônios (por exemplo, níveis elevados de PTH no hiperparatireoidismo, baixos níveis de vitamina D no raquitismo), de aumento na taxa de remodelagem óssea (por exemplo, aumento da reabsorção óssea na osteoporose, formação aumentada de osso desorganizado na doença de Paget), ou da falência de órgãos importantes na manutenção da homeostasia mineral (por exemplo, doença renal crônica). Em geral, os distúrbios ósseos levam a um osso estruturalmente enfraquecido, devido: (1) a uma redução da massa e da qualidade do osso em conseqüência do aumento da reabsorção óssea; ou (2) à formação de osso estruturalmente defeituoso. Por sua vez, o enfraquecimento estrutural do osso predispõe a

fraturas ou deformidades ósseas. Os distúrbios ósseos podem ser tratados através de correção dos desequilíbrios hormonais ou minerais subjacentes (por exemplo, vitamina D, cálcio), ou através de modulação da remodelagem óssea (por exemplo, MSRE, bifosfonatos). As intervenções farmacológicas visando à fisiologia da remodelagem óssea podem ser divididas em duas categorias principais: os agentes anti-reabsortivos e os agentes anabólicos ósseos. Os fármacos atualmente aprovados pela FDA para o tratamento da osteoporose são, em sua maioria, agentes anti-reabsortivos. Esses fármacos atuam através da inibição da reabsorção óssea osteoclástica e, portanto, reduzem a perda da massa óssea. Entretanto, não estimulam a formação de novo osso e *tampouco aumentam a massa óssea verdadeira (matriz mais mineral)*. Por conseguinte, os agentes anti-reabsortivos não representam uma terapia ideal para indivíduos que já sofreram uma perda significativa da massa óssea. O único agente anabólico ósseo aprovado pela FDA é o PTH(1-34) administrado uma vez ao dia, que atua através de aumento da formação óssea, constituindo, assim, o agente mais benéfico para pacientes com massa óssea muito baixa. Na atualidade, existem estudos clínicos em andamento para o **denosumabe**, um anticorpo totalmente humanizado contra o ligante RANK, que pode inibir a reabsorção óssea. O **ranelato de estrôncio** foi aprovado na Europa para o tratamento da osteoporose. Seu mecanismo de ação ainda não foi elucidado, porém foi relatado que esse fármaco inibe a reabsorção do osso e estimula a sua formação.

Leituras Sugeridas

Andress DL. Vitamin D treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2005;18:315–321. (*Revisões da evolução da doença renal crônica e das indicações da terapia com vitamina D*.)

Fiorelli G, Brandi ML. Skeletal effects of estrogens. *J Endocrinol Invest* 1999;22:589–593. (*Revisões dos índices de massa óssea e dos mecanismos do estrogênio no controle da mineralização óssea*.)

Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115–137. (*Análise profunda das correlações de sinalização entre osteoblastos e osteoclastos*.)

Querfeld U. The therapeutic potential of novel phosphate binders. *Pediatr Nephrol* 2005;20:389–392. (*Revisão dos agentes utilizados na redução dos níveis séricos do fosfato*.)

Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005;115:3318–3325. (*Conhecimento atual da fisiopatologia da osteoporose*.)

Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science* 2000;289:1508–1514. (*Discussão dos futuros alvos farmacológicos*.)

Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:595–603. (*Resumo sucinto do manejo clínico da osteoporose*.)

Rubin MR, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone therapy. *Clin Geriatr Med* 2003;19:415–432. (*Conhecimento das ações anabólicas do PTH*.)

Steddon SJ, Cunningham J. Calcimimetics and calcilytics—fooling the calcium receptor. *Lancet* 2005;365:2237–2239. (*Novas abordagens para a modulação farmacológica do receptor que detecta cálcio*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 30 Farmacologia da Homeostasia do Mineral Ósseo

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL ***Mecanismo — Promove a apoptose dos osteoclastos e inibe a apoptose dos osteoblastos e osteócitos***				
Estrógeno + progestina	Prevenção e tratamento da osteoporose	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 28		
Moduladores Seletivos dos Receptores de Estrógeno (MSRE) ***Mecanismo — Agonista do receptor de estrógeno no osso e antagonista do receptor de estrógeno no útero e na mama***				
Raloxifeno	Prevenção e tratamento da osteoporose	*Oclusão vascular retiniana, tromboembolia venosa* Ondas de calor, câibras na perna	Gravidez, história ou presença de tromboembolia venosa	Diminui o risco de câncer de mama invasivo em mulheres pós-menopáusicas com osteoporose
BIFOSFONATOS ***Mecanismo — Inibem a via do mevalonato, resultando em apoptose dos osteoclastos; diminuem a solubilidade da hidroxiapatita***				
Alendronato **Ibandronato** **Pamidronato** **Risedronato** **Ácido zoledrônico**	Prevenção e tratamento da osteoporose Doença de Paget Hipercalcemia dos processos malignos (pamidronato e ácido zoledrônico)	*Dor e erosão do esôfago, esofagite, osteonecrose da mandíbula* Refluxo ácido, cefaléia	Erosões esofágicas Esvaziamento gástrico tardio Hipocalcemia Incapacidade de sentar durante 30 minutos após tomar o fármaco por via oral	Efeitos a longo prazo de inibição profunda da renovação óssea desconhecidos O zoledronato é administrado apenas por via IV O ibandronato é disponível como formulação mensal
CALCITONINA ***Mecanismo — Diminui a atividade reabsortiva dos osteoclastos***				
Calcitonina de salmão	Osteoporose Hipercalcemia Doença de Paget	Rubor facial, náusea, diarréia, anorexia	Hipersensibilidade à calcitonina de salmão	Atividade analgésica fraca A formulação em *spray* nasal é mais amplamente utilizada A plicamicina pode intensificar o efeito hipocalcêmico
AGENTES ANABÓLICOS ÓSSEOS ***Mecanismo — Aumentam a diferenciação e a atividade dos osteoblastos***				
PTH(1-34) uma vez ao dia	Osteoporose grave	*Hipotensão, síncope, artralgias*	Hipersensibilidade ao PTH	Único agente promotor da formação óssea aprovado Induz osteossarcoma em estudos a longo prazo em ratos
Fluoreto **Ranelato de estrôncio**	Agentes em fase de investigação			
QUELANTES DE FOSFATO ORAIS ***Mecanismo — Diminuem a absorção do fosfato dietético***				
Hidróxido de alumínio	Doença renal crônica	*Confusão (administração crônica), anemia, osteomalacia* Constipação	Hipersensibilidade ao hidróxido de alumínio	Raramente utilizado em virtude de seu perfil de efeitos adversos
Carbonato de cálcio **Acetato de cálcio**	Doença renal crônica Osteoporose Hipocalcemia Antiácido	*Síndrome de leite-álcali* Constipação	Hipercalcemia Toxicidade da vitamina D	O carbonato de cálcio necessita de um ambiente ácido para sua ação efetiva O acetato de cálcio é efetivo em ambiente ácido ou alcalino
Sevelâmer	Doença renal crônica	*Trombose* Hipertensão, constipação	Hipofosfatemia Obstrução intestinal	Reduz também os níveis séricos de colesterol através de sua ligação aos ácidos biliares

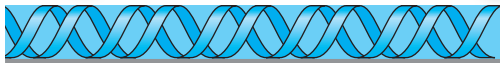
(*Continua*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 30 Farmacologia da Homeostasia do Mineral Ósseo** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
VITAMINA D E ANÁLOGOS ***Mecanismo — Aumentam a absorção de cálcio e diminuem a transcrição do gene do PTH***				
Calcifediol [25(OH)D] **Calcitriol [1,25$(OH)_2D_3$]** **Colecalciferol (vitamina D_3)** **Doxecalciferol [1α-$(OH)D_2$]** **Ergocalciferol (vitamina D_2)** **Paricalcitol [19-nor-1,25$(OH)_2D_2$]**	Doença renal crônica (hiperparatireoidismo secundário) Hipoparatireoidismo Raquitismo Osteomalacia Osteoporose	*Hipercalcemia, cálculos renais, hipofosfatemia* Edema (paricalcitol)	Hipercalcemia Toxicidade da vitamina D	O calcitriol é o agente preferido se for desejada uma ação terapêutica rápida O calcitriol também é utilizado no tratamento do raquitismo dependente de vitamina D O paricalcitol pode causar menos hipercalcemia do que o calcitriol
CALCIMIMÉTICO ***Mecanismo — Aumenta a sensibilidade do receptor sensível ao cálcio à presença de cálcio nas células principais das glândulas paratireóides, resultando em diminuição da secreção de PTH***				
Cinacalcet	Doença renal crônica Carcinoma das paratireóides	Hipocalcemia, hipertensão, tonteira	Hipersensibilidade ao cinacalcet	Algumas vezes utilizado sem indicação na bula no tratamento do hiperparatireoidismo primário
CÁLCIO ***Mecanismo — Essencial para a mineralização óssea***				
Gliconato de cálcio **Carbonato de cálcio**	Raquitismo dependente de vitamina D Hipoparatireoidismo Hipocalcemia Osteoporose	Cefaléia, distúrbio GI, cálculos renais	Hipersensibilidade ao gliconato de cálcio ou ao carbonato de cálcio	Quando administrado por via intravenosa, o gliconato de cálcio provoca menos irritação venosa

V

Princípios de Quimioterapia

31

Princípios de Farmacologia Antimicrobiana e Antineoplásica

Heidi Harbison, Harris S. Rose, Donald M. Coen e David E. Golan

Introdução
Caso
Mecanismos de Atuação em Alvos Seletivos
  Alvos Exclusivos de Fármacos
  Inibição Seletiva de Alvos Semelhantes
  Alvos Comuns
Patógenos, Biologia da Célula Cancerosa e Classes de Fármacos
  Bactérias
  Fungos e Parasitas
  Vírus
  Células Cancerosas
    Carcinogênese e Proliferação Celular
    Quimioterapia
    Modelo de Matança Celular Logarítmica
Mecanismos de Resistência a Fármaco
  Causas Genéticas da Resistência a Fármaco
    Redução da Concentração Intracelular de Fármacos
    Alteração do Alvo
    Insensibilidade à Apoptose
  Causas Não-Genéticas de Falha do Tratamento
Métodos de Tratamento
  Quimioterapia de Combinação
  Quimioterapia Profilática
Inibidores do Metabolismo do Folato: Exemplos de Alvos Seletivos e Interações Sinérgicas de Fármacos
  Metabolismo do Folato
  Inibidores do Metabolismo do Folato
    Alvos Exclusivos de Fármacos: Antimicrobianos Inibidores da Diidropteroato Sintase
    Inibição Seletiva de Alvos Semelhantes: Antimicrobianos Inibidores da Diidrofolato Redutase
    Alvos Comuns: Antineoplásicos Inibidores da Diidrofolato Redutase
    Sinergismo dos Inibidores da DHFR e Sulfonamidas
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Embora as doenças infecciosas e os cânceres tenham etiologias subjacentes diferentes, os princípios gerais de tratamento são, entretanto, semelhantes dentro de uma perspectiva farmacológica. Ambos os grupos de doenças estão entre as afecções mais fatais que afligem os seres humanos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que, no ano de 2002, as doenças infecciosas responderam por 10,9 milhões do número total de 57 milhões de mortes no mundo inteiro, enquanto as neoplasias malignas foram responsáveis por 7,1 milhões de mortes. Entre as doenças infecciosas, as causas mais comuns de mortalidade mundial incluíram as infecções das vias respiratórias inferiores (3,9 milhões), o HIV/AIDS (2,8 milhões), as doenças diarréicas (1,8 milhão), a tuberculose (1,6 milhão) e a malária (1,3 milhão). Nos países desenvolvidos, embora a mortalidade relacionada com doenças infecciosas esteja aumentando, o câncer (juntamente com a cardiopatia e o acidente vascular cerebral) constitui uma causa mais significativa de morte. Nos Estados Unidos, os cânceres mais fatais incluem, no momento atual, o câncer de pulmão (162.000 mortes em 2006, segundo estimativas), o câncer de cólon (55.000), o câncer de mama (41.000), o câncer de pâncreas (32.000) e o câncer de próstata (27.000). Ambos os padrões de doenças infecciosas e neoplásicas provavelmente deverão mudar à medida que forem desenvolvidos tratamentos cada vez mais efetivos. O fio condutor comum nessas estratégias farmacológicas é o *estabelecimento de diferenças seletivas entre os micróbios ou as células cancerosas e as células normais do hospedeiro*. Como tanto os micróbios quanto as células cancerosas têm a capacidade de desenvolver resistência à terapia farmacológica, o desenvolvimento de novos tratamentos também constitui um processo em contínua evolução.

Embora os agentes antimicrobianos e antineoplásicos constituam o foco deste capítulo, existem muitas outras estratégias importantes e efetivas para combater os micróbios e o câncer. Entre essas estratégias, destacam-se medidas de saúde pública, vacinações e procedimentos de triagem. Os programas de saúde pública e de vacinação têm, em sua maioria, o objetivo de evitar as infecções, mais do que tratar infecções já instaladas. Por exemplo, a varíola foi mundialmente erradicada em 1977 através de programas de vacinação agressivos, embora, recentemente, tenha surgido uma preocupação quanto ao uso potencial desse vírus como agente de bioterrorismo. Existem campanhas semelhantes para a erradicação da poliomielite. A triagem para

o câncer, através de mamografias regulares, colonoscopia e outros testes, é amplamente utilizada para detectar a presença de câncer em seu estágio inicial e mais acessível ao tratamento. A detecção precoce através do uso disseminado do teste citológico de Papanicolaou (esfregaço de Papanicolaou) fez com que a taxa de mortalidade do câncer cervical diminuísse em mais de dois terços nos Estados Unidos. O câncer cervical deixou de ser a principal causa de morte por câncer em mulheres, passando a ocupar o décimo quinto lugar. Espera-se que a vacinação disseminada contra o papilomavírus humano, o agente etiológico mais comum do câncer cervical, irá reduzir ainda mais a taxa de mortalidade desse tipo de câncer. As estratégias efetivas contra doenças, incluindo a terapia farmacológica, também dependem de fatores socioeconômicos. Nos países afluentes, o uso disseminado dos agentes antimicrobianos e a melhora das condições sanitárias e da nutrição reduziram acentuadamente a mortalidade das doenças infecciosas. Entretanto, esse progresso não foi observado nos países em desenvolvimento, onde doenças infecciosas passíveis de tratamento, como a pneumonia, o HIV/AIDS, a doença diarréica, a tuberculose e a malária, continuam sendo as causas predominantes de mortalidade.

Apesar da importância das medidas de saúde pública, das vacinações e dos procedimentos de triagem, a terapia farmacológica continua sendo um importante instrumento no tratamento das doenças microbianas e do câncer. O desenvolvimento inevitável de resistência às intervenções farmacológicas sugere que é necessário conhecer os princípios gerais e os mecanismos da farmacologia dos agentes antimicrobianos e antineoplásicos para prescrever efetivamente os fármacos disponíveis e continuar a desenvolver novos fármacos.

■ Caso

O país é a Alemanha, e estamos no ano de 1935. Hildegard, filha do Dr. Gerhard Domagk, estava quase morrendo de infecção estreptocócica em conseqüência de uma picada com alfinete. Não estava respondendo a nenhum tratamento. Desesperado, o pai de Hildegard administra prontosil, um corante vermelho que estava experimentando em seu laboratório. Milagrosamente, a filha teve uma recuperação completa.

Essa história começou, na realidade, três anos antes, quando o Dr. Domagk observou que o prontosil protegia camundongos e coelhos contra doses letais de estafilococos e estreptococos. Fez essa descoberta através da triagem de milhares de corantes (que, na realidade, são simplesmente substâncias químicas que se ligam a proteínas) para atividade antibacteriana. Entretanto, quando sua filha adoeceu, Domagk ainda não tinha certeza se a eficácia antibacteriana do prontosil observada nos camundongos também seria observada contra as infecções em seres humanos. Manteve os testes pessoais do fármaco em segredo até o momento em que dados de outros médicos indicaram o sucesso da droga na cura de outros pacientes com infecções. Em 1939, Gerhard Domagk recebeu o Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina pela sua descoberta do efeito terapêutico do prontosil.

QUESTÕES

- **1.** Qual é o mecanismo responsável pela ação antibacteriana do prontosil?
- **2.** Por que o prontosil mata bactérias, mas não células humanas?
- **3.** Qual a causa que levou ao declínio da utilidade de drogas como o prontosil nos últimos 70 anos?
- **4.** Por que os fármacos pertencentes à mesma classe do prontosil são atualmente utilizados em associação com outros agentes antibacterianos?

MECANISMOS DE ATUAÇÃO EM ALVOS SELETIVOS

O objetivo da terapia farmacológica antimicrobiana e antineoplásica é a **toxicidade seletiva**, i.é, a inibição de vias ou de alvos que são críticos para a sobrevida e a replicação de patógenos ou de células cancerosas em concentrações do fármaco abaixo daquelas necessárias para afetar as vias do hospedeiro. A seletividade pode ser obtida ao atacar: (1) alvos exclusivos do patógeno ou da célula cancerosa que não estão presentes no hospedeiro; (2) alvos presentes no patógeno ou na célula cancerosa que são semelhantes, mas não idênticos, aos do hospedeiro; e (3) alvos no patógeno ou na célula cancerosa que são compartilhados com o hospedeiro, mas que variam quanto à sua importância entre o patógeno e o hospedeiro, conferindo, assim, uma seletividade (Quadro 31.1). Essas diferenças seletivas em termos de alvos podem ser tão grandes quanto uma proteína exclusiva do patógeno ou tão sutis quanto a diferença no ciclo celular e nas taxas de crescimento entre algumas células cancerosas e as células normais. Em princípio, os fármacos possuem menor toxicidade para o hospedeiro quando seus alvos consistem em diferenças exclusivas, enquanto exibem toxicidade maior quando seus alvos consistem em vias comuns. Por esse motivo, muitos agentes antineoplásicos são mais tóxicos para o hospedeiro do que muitos agentes antimicrobianos.

A relação entre a dose tóxica e a dose terapêutica de um fármaco é denominada **índice terapêutico** ou janela terapêutica (ver Cap. 2). Por conseguinte, o índice terapêutico fornece uma indicação do grau de seletividade do fármaco na produção dos efeitos desejados. Um fármaco altamente seletivo, como a penicilina, pode ser freqüentemente prescrito com segurança, devido à grande diferença entre suas concentrações terapêuticas e tóxicas. A margem de segurança de um fármaco menos seleti-

QUADRO 31.1 Mecanismos de Seleção de Alvos dos Agentes Quimioterápicos

TIPO DE ALVO	MECANISMO	EXEMPLO
Exclusivo	O fármaco tem como alvo uma via genética ou bioquímica que é exclusiva do patógeno	Inibidor da síntese da parede celular bacteriana
Seletivo	O fármaco tem como alvo uma isoforma de determinada proteína que é exclusiva do patógeno	Inibidor da diidrofolato redutase (DHFR)
Comum	O fármaco tem como alvo uma necessidade metabólica específica do patógeno	5-Fluoruracila

vo, como o agente antineoplásico metotrexato, é muito menor, em virtude de seu baixo índice terapêutico. Com a aquisição de mais conhecimentos acerca da biologia dos patógenos e das células cancerosas, é possível planejar fármacos dirigidos contra alvos mais seletivos. Por exemplo, o mesilato de imatinibe é um agente antineoplásico altamente específico, cujo alvo é o produto de um novo rearranjo gênico encontrado nas células da leucemia mielógena crônica, mas não nas células normais (ver Cap. 1). Entretanto, é importante reconhecer que muitos alvos potenciais conhecidos permanecem inexplorados, devido a efeitos adversos inesperados, propriedades farmacocinéticas desfavoráveis ou custo proibitivo associados a fármacos experimentais que foram desenvolvidos contra esses alvos.

ALVOS EXCLUSIVOS DE FÁRMACOS

Os alvos exclusivos de fármacos incluem vias metabólicas, enzimas, genes que sofreram mutação e produtos gênicos que estão presentes no patógeno ou na célula cancerosa, porém ausentes no hospedeiro. Um alvo comum dos agentes antibacterianos é a parede celular de peptidoglicano bacteriana (ver Cap. 33). Esta estrutura é bioquimicamente exclusiva e essencial para a sobrevida das bactérias em crescimento. A penicilina e outros antibióticos β-lactâmicos inibem as enzimas transpeptidases que catalisam a etapa final de ligação cruzada na síntese de peptidoglicanos. Na ausência desses peptidoglicanos, a síntese da parede celular bacteriana encontra-se comprometida, com conseqüente lise da célula. Em virtude de sua especificidade exclusiva para as transpeptidases bacterianas, as penicilinas exibem toxicidade mínima para o hospedeiro — com efeito, a hipersensibilidade alérgica, que constitui a principal reação adversa, não tem relação com o mecanismo de ação do fármaco.

Os fungos carecem de paredes celulares e estão apenas envelopados por uma dupla camada lipídica semelhante àquela das células humanas, tornando a seletividade dos alvos mais problemática. O ergosterol, um componente esterol presente na membrana dos fungos, mas não na membrana do hospedeiro, constitui um dos poucos alvos exclusivos dos fármacos antifúngicos (ver Cap. 34). Dispõe-se, no momento atual, de duas classes de fármacos cujo alvo é o ergosterol: uma dessas classes (azólicos) bloqueia a biossíntese de ergosterol nas células fúngicas, enquanto a outra (polienos) quela o ergosterol nas membranas dos fungos. Ambos os tipos de fármacos alteram a permeabilidade da membrana e provocam a morte da célula fúngica. Alguns desses fármacos podem afetar o metabolismo do colesterol nas células humanas, bem como o do ergosterol nas células fúngicas; esses fármacos apresentam baixo índice terapêutico, e seu uso está associado a efeitos adversos significativos. Por exemplo, a anfotericina, um polieno utilizado no tratamento das infecções fúngicas sistêmicas, costuma causar febre, tremores e toxicidade renal. Por conseguinte, até mesmo com um alvo exclusivo, a seletividade pode representar um notável desafio.

INIBIÇÃO SELETIVA DE ALVOS SEMELHANTES

Muitos organismos exibem vias metabólicas semelhantes àquelas dos seres humanos, mas, como resultado da divergência evolutiva, possuem isoformas singulares de enzimas ou receptores. Os fármacos podem apresentar especificidades quantitativamente diferentes de ligação com base nessas diferenças bioquímicas. Como esses alvos são diferentes, porém não exclusivos, as janelas terapêuticas resultantes são habitualmente menores do que aquelas observadas com alvos exclusivos. Exemplos dessa estratégia incluem os inibidores da enzima diidrofolato redutase (DHFR) e os inibidores da síntese de proteínas bacterianas. A DHFR é uma enzima crucial na síntese das subunidades de purinas e pirimidinas formadoras do DNA em muitos organismos (ver adiante). Todos os seres humanos, bactérias e protozoários utilizam a DHFR em sua síntese de DNA, porém as isoformas da DHFR são genética e estruturalmente distintas, de modo que podem servir de alvo para diferentes fármacos. O agente antineoplásico **metotrexato** inibe poderosamente as isoformas da DHFR nas células humanas, bem como nas células de bactérias e protozoários, de modo que a baixa seletividade desse fármaco provoca uma elevada toxicidade nas células do hospedeiro. A base da seletividade do metotrexato no tratamento do câncer não reside numa diferença na isoforma da enzima entre as células cancerosas e as células normais, porém na capacidade do fármaco de induzir a apoptose nas células cancerosas, mas não na maioria das células normais. Em contrapartida, o **trimetoprim** inibe seletivamente a DHFR bacteriana, enquanto a **pirimetamina** inibe seletivamente a DHFR do parasita responsável pela malária. Por conseguinte, embora todas essas isoformas de DHFR se liguem ao mesmo substrato e catalisem a mesma reação, é possível explorar diferenças bioquímicas existentes na estrutura da DHFR para produzir uma inibição seletiva. A determinação da seqüência de aminoácidos e da estrutura tridimensional das isoformas da DHFR de espécies diferentes pode proporcionar uma base molecular para o planejamento racional de inibidores mais potentes e mais seletivos no futuro (Boxe 31.1).

À semelhança da síntese de proteínas nos seres humanos, a síntese de proteínas nas bactérias é um processo em múltiplas etapas, que envolve a ligação do mRNA ao ribossomo, a decodificação do mRNA, a síntese de ligações peptídicas, a translocação da cadeia polipeptídica e a liberação do polipep-

BOXE 31.1 O Futuro dos Inibidores da Diidrofolato Redutase

Apesar da eficiência dos inibidores da DHFR disponíveis, existe muito interesse no desenvolvimento de novos compostos. A resistência a fármaco representa um problema e, para muitas espécies, não se dispõe de nenhum inibidor seletivo. Progressos recentes permitiram aos pesquisadores estabelecer a seqüência de aminoácidos e a estrutura tridimensional das DHFR de vários organismos diferentes, incluindo complexos da enzima com pequenas moléculas de inibidores. Esses estudos proporcionaram uma base molecular para compreender tanto a catálise quanto a inibição enzimática (p. ex., a razão pela qual alguns inibidores, como o trimetoprim, inibem efetivamente as DHFR bacterianas, mas não as dos mamíferos). É importante assinalar que esses estudos também sugerem como se deve planejar um novo fármaco que tenha a capacidade de exercer uma inibição ainda mais potente ou seletiva. Por conseguinte, em lugar de utilizar métodos de "triagem aleatória" (que têm sido bem-sucedidos, porém ineficientes, no desenvolvimento de muitos inibidores enzimáticos atuais), poderá ser possível, em breve, aplicar essa poderosa tecnologia no planejamento eficiente de fármacos mais seletivos. O "planejamento racional de fármacos" encontra-se, no momento atual, em seu estágio inicial, porém essa tecnologia é muito promissora para o futuro.

tídio do ribossomo. O mecanismo de síntese de proteínas das bactérias difere do mecanismo observado nos seres humanos, visto que são utilizados ribossomos de tamanhos diferentes e diferentes RNA ribossomais e proteínas. Várias classes de fármacos, incluindo os macrolídios e os aminoglicosídios, inibem a síntese de proteínas bacterianas (ver Cap. 32). Os antibióticos macrolídios como a **eritromicina** ligam-se à subunidade ribossomal 50S das bactérias e bloqueiam a etapa de translocação dos peptídios, impedindo o aparecimento da proteína a partir do ribossomo. Os antibióticos aminoglicosídios, como a **estreptomicina** e a **gentamicina,** ligam-se à subunidade ribossomal bacteriana 30S e comprometem a decodificação do mRNA.

Os inibidores da síntese de proteínas bacterianas incluem uma ampla variedade de fármacos individuais com diversos mecanismos, e tanto a seletividade quanto as toxicidades que limitam as doses desses fármacos são, com freqüência, específicas da classe e/ou do fármaco. Por exemplo, os macrolídios raramente produzem efeitos adversos graves, enquanto alguns dos aminoglicosídios possuem ototoxicidade e nefrotoxicidade que limitam a sua dosagem. Alguns efeitos adversos parecem resultar da ligação do fármaco aos ribossomos mitocondriais humanos, além dos ribossomos bacterianos. Por conseguinte, a inibição seletiva de alvos semelhantes, exemplificada pelos inibidores da DHFR e pelos inibidores da síntese protéica, pode resultar em efeitos caracterizados por índices terapêuticos que variam desde valores baixos a altos, dependendo do fármaco em particular ou da classe de fármacos considerados.

ALVOS COMUNS

Quando o hospedeiro e o patógeno ou o câncer compartilham vias bioquímicas e fisiológicas comuns, é possível encontrar uma base para a seletividade se o patógeno ou o câncer necessitar de uma atividade metabólica ou se for afetado pela sua inibição em maior grau do que o hospedeiro. Essas diferenças relativamente mínimas são exploradas, com freqüência, na farmacologia do câncer, explicando assim os índices terapêuticos estreitos de muitos desses fármacos. As células tumorais originam-se de células normais que foram transformadas por mutações genéticas em células com crescimento desregulado. Essas células utilizam os mesmos mecanismos das células normais para o seu crescimento e a sua replicação. Por conseguinte, a inibição seletiva do crescimento das células cancerosas representa um grande desafio.

As descobertas recentes na biologia do câncer identificaram diversas proteínas com mutação ou hiperexpressão, cujos inibidores passaram a ser utilizados clinicamente (ver Cap. 38). Entretanto, a base para a seletividade da maioria dos agentes antineoplásicos atualmente utilizados não provém de diferenças bioquímicas, mas de variações no comportamento de crescimento das células cancerosas e da suscetibilidade aumentada dessas células cancerosas à indução da apoptose. O câncer, como doença de proliferação persistente, necessita de divisão celular contínua. Por conseguinte, os fármacos dirigidos contra processos envolvidos na síntese do DNA, na mitose e na progressão do ciclo celular podem matar rapidamente e de modo preferencial as células cancerosas que estão ciclando, em comparação com as células normais correspondentes. (Muitas estratégias quimioterápicas têm maior sucesso contra os cânceres de crescimento rápido do que contra aqueles de crescimento lento.) Os antimetabólitos, como a **5-fluoruracila** (5-FU), inibem a síntese de DNA nas células em divisão (ver Cap. 37). A 5-FU inibe a timidilato sintase, a enzima responsável pela conversão do dUMP em dTMP, uma subunidade de pirimidina formadora do DNA. Como análoga das pirimidinas, a 5-FU também é incorporada nos filamentos de RNA e de DNA em crescimento, interrompendo, assim, a síntese desses filamentos. Ao provocar lesão do DNA, a 5-FU induz a célula a ativar a sua via apoptótica, resultando em morte celular programada. A 5-FU é tóxica para todas as células humanas que efetuam a síntese de DNA e, portanto, é seletivamente tóxica para as células tumorais de ciclo rápido (efeito terapêutico), bem como para os tecidos do hospedeiro com alta renovação, como a medula óssea e a mucosa gastrintestinal (GI) (efeito adverso).

Esses exemplos ilustram a importância do estudo da biologia celular, da biologia molecular e da bioquímica dos micróbios e das células cancerosas para identificar alvos específicos para inibição seletiva. Clinicamente, o reconhecimento dos mecanismos dos fármacos e a base de sua seletividade podem ajudar a explicar as janelas terapêuticas estreitas ou largas que possuem impacto sobre a posologia dos fármacos e as estratégias de tratamento. É também importante compreender a seletividade dos fármacos quanto a seus alvos no combate da resistência aos fármacos. Assim, os princípios farmacológicos fundamentais das interações fármaco-receptor, os efeitos terapêuticos e adversos e a resistência a fármacos formam a base da seletividade dos alvos na terapia farmacológica antimicrobiana e antineoplásica.

PATÓGENOS, BIOLOGIA DA CÉLULA CANCEROSA E CLASSES DE FÁRMACOS

As intervenções farmacológicas têm, como alvo, diferenças específicas entre o hospedeiro e o patógeno microbiano ou a célula cancerosa. Essa seção examina algumas das características singulares que o processo de evolução conferiu aos microrganismos e as principais classes de fármacos dirigidas contra essas diferenças-alvo moleculares entre células do hospedeiro, patógenos e células cancerosas.

BACTÉRIAS

As bactérias são organismos procarióticos que freqüentemente contêm alvos exclusivos para intervenção farmacológica. Alguns desses alvos já foram discutidos e estão ilustrados na Fig. 31.1. Os fármacos atualmente disponíveis interrompem a replicação e o reparo do DNA bacteriano (este capítulo e o Cap. 32), a transcrição e a tradução (Cap. 32) e a síntese da parede celular (Cap. 33).

Dependendo do papel do alvo do fármaco na fisiologia bacteriana, os agentes antibacterianos podem produzir efeitos bacteriostáticos ou bactericidas. Os fármacos que inibem o crescimento do patógeno sem causar a sua morte são denominados **bacteriostáticos**. Esses fármacos são dirigidos contra alvos de vias metabólicas necessárias para o crescimento das bactérias, mas não para a sua sobrevida. Os inibidores da síntese protéica (os aminoglicosídios constituem uma exceção) exercem, em sua maioria, um efeito bacteriostático. A eficiência clínica desses fármacos baseia-se na integridade do sistema imune do hospedeiro para eliminar as bactérias que não crescem (mas que permanecem viáveis). Em contrapartida, os fármacos **bactericidas** matam as bactérias. Por exemplo, os inibidores da síntese da parede celular (p. ex., penicilinas e cefalosporinas) provocam lise bacteriana quando as bactérias crescem em meios hipertônicos ou hipotônicos ou são expostas a esses ambientes. Por conseguinte, as infecções bacterianas no hospedeiro imu-

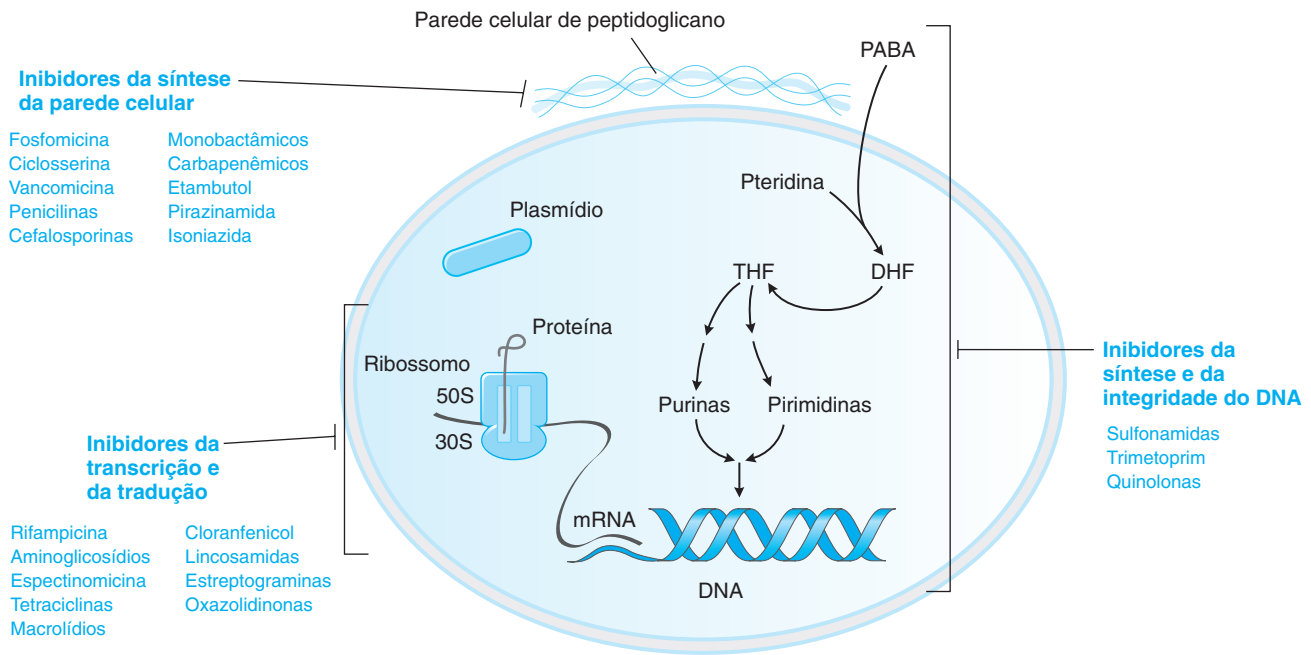



Fig. 31.1 Locais de ação das classes de agentes antibacterianos. As classes de fármacos antibacterianos podem ser divididas em três grupos gerais. Os fármacos do primeiro grupo inibem enzimas específicas envolvidas na síntese e na integridade do DNA: as sulfonamidas e o trimetoprim inibem a formação ou o uso de compostos de folato que são necessários para a síntese de nucleotídios; as quinolonas inibem a topoisomerase tipo II das bactérias. Os fármacos que têm como alvo os processos de transcrição e de tradução inibem os processos bacterianos que medeiam a síntese de RNA e de proteínas: a rifampicina inibe a RNA polimerase DNA-dependente bacteriana; os aminoglicosídios, a espectinomicina e as tetraciclinas inibem a subunidade ribossomal 30S das bactérias; os macrolídios, o cloranfenicol, as lincosamidas, as estreptograminas e as oxazolidinonas inibem a subunidade ribossomal 50S das bactérias. Um terceiro grupo de fármacos inibe etapas específicas na síntese da parede celular das bactérias: a fosfomicina e a ciclosserina inibem as etapas iniciais na síntese de monômeros de peptidoglicano; a vancomicina liga-se a intermediários do peptidoglicano, inibindo a sua polimerização; as penicilinas, as cefalosporinas, os monobactâmicos e os carbapenêmicos inibem a ligação cruzada do peptidoglicano; o etambutol, a pirazinamida e a isoniazida inibem processos necessários para a síntese da parede celular e da membrana externa do *Mycobacterium tuberculosis*. Existem diversos fármacos antibacterianos clinicamente úteis que não se enquadram em nenhum desses três grupos; um exemplo recente é a daptomicina. O desenvolvimento de resistência representa um problema para todos os agentes antibacterianos. Muitas bactérias transportam plasmídios (pequenos segmentos circulares de DNA) com genes que conferem resistência a determinado agente bacteriano ou classe de agentes. PABA, ácido para-aminobenzóico; DHF, diidrofolato; THF, tetraidrofolato.

nocompetente podem ser freqüentemente tratadas com agentes bacteriostáticos, enquanto o tratamento das infecções bacterianas no hospedeiro imunocomprometido freqüentemente exige o uso de fármacos bactericidas.

É também importante considerar os efeitos bacteriostáticos e bactericidas quando se utilizam antibióticos em combinação (ver Cap. 39). *A associação de um fármaco bacteriostático com um fármaco bactericida pode resultar em efeitos* ***antagonistas***. Por exemplo, o agente bacteriostático tetraciclina inibe a síntese de proteínas e, portanto, retarda o crescimento e a divisão das células. A ação desse fármaco antagoniza os efeitos de um inibidor da síntese da parede celular, como a penicilina, que necessita do crescimento bacteriano para ser efetivo. Em contrapartida, *a associação de dois fármacos bactericidas pode ser* ***sinérgica***; isto é, o efeito da associação é maior do que a soma dos efeitos de cada fármaco isoladamente (com as mesmas doses de ambos os fármacos). Por exemplo, a associação de penicilina–aminoglicosídio pode ter um efeito sinérgico, visto que a inibição da síntese da parede celular bacteriana pela penicilina permite uma maior entrada do aminoglicosídio na célula.

FUNGOS E PARASITAS

Os eucariotas, que incluem os fungos (leveduras e bolores) e os parasitas (protozoários e helmintos), bem como todos os organismos multicelulares, são mais complexos do que os procariotas. As células desses organismos contêm um núcleo e organelas delimitadas por membrana, bem como uma membrana plasmática. As células eucarióticas se reproduzem por divisão mitótica e não por divisão binária. Devido às semelhanças entre as células humanas, fúngicas e dos parasitas, pode ser mais difícil combater as infecções causadas por fungos e parasitas do que as infecções bacterianas. Entretanto, o ônus das doenças causadas por esses organismos é enorme. As infecções parasitárias provocadas por protozoários e helmintos (vermes) acometem mais de 3 bilhões de pessoas no mundo inteiro, particularmente nos países menos desenvolvidos, onde a morbidade e a mortalidade podem ser devastadoras. Tanto nas partes desenvolvidas quanto naquelas menos desenvolvidas do mundo, observa-se um número crescente de pacientes que apresentam imunocomprometimento em decorrência da AIDS, da quimioterapia do câncer, do transplante de órgãos e da idade avançada. Esses pacientes mostram-se particularmente suscetíveis às infecções fúngicas e parasitárias, que estão se tornando mais proeminentes, exigindo uma maior atenção no futuro.

Os agentes antifúngicos disponíveis no momento atual podem ser divididos em três classes principais. Conforme já assinalado, os polienos (p. ex., **anfotericina**, **nistatina**) e os azólicos (p. ex., **miconazol**, **fluconazol**) são dirigidos seletivamente para o alvo ergosterol na membrana celular dos fungos. As pirimidinas, como a **5-fluorocitosina**, inibem a síntese de DNA. Outra classe de antifúngicos diversos, em sua maioria ácidos, são utilizados apenas topicamente, devido à sua toxicidade sistêmica inaceitável. A exemplo dos agentes antibac-

terianos, os fármacos antifúngicos podem ser fungistáticos ou fungicidas, e essa distinção é, em geral, determinada de modo empírico. Assim, por exemplo, os azólicos interferem no metabolismo do ergosterol fúngico mediado pelo citocromo P450. Muitos azólicos (p. ex., **itraconazol** e **fluconazol**) são fungistáticos. Os agentes azólicos mais recentes (p. ex., **voriconazol** e **ravuconazol**) podem ter atividade fungicida contra algumas espécies de fungo. Quando comparados com os fármacos fungistáticos, os agentes fungicidas são mais eficazes e de ação mais rápida, permitindo esquemas de dosagem mais favoráveis. Os agentes antifúngicos são discutidos de modo mais pormenorizado no Cap. 34.

Os parasitas exibem ciclos de vida e vias metabólicas que se caracterizam pela sua complexidade e diversidade, de modo que o tratamento das infecções parasitárias recorre a uma ampla variedade de fármacos antiparasitários (ver Cap. 35). A malária é um exemplo de infecção causada por um parasita complexo que, apesar de ser teoricamente suscetível a numerosas classes de fármacos, está se tornando resistente a muitas terapias atualmente disponíveis. A malária é transmitida quando a fêmea do mosquito *Anopheles* deposita esporozoítos de *Plasmodium* na corrente sangüínea humana. Os parasitas abandonam a circulação e desenvolvem-se em esquizontes teciduais no fígado. Os esquizontes teciduais sofrem ruptura, liberando merozoítos que novamente passam para a circulação, infectando os eritrócitos. A seguir, os parasitas amadurecem em trofozoítos e, por fim, em esquizontes maduros. Os esquizontes maduros são liberados na corrente sangüínea quando os eritrócitos sofrem ruptura, causando a febre cíclica típica associada à malária. Os agentes antimaláricos atuam em diferentes estágios do ciclo de vida do protozoário; podem-se utilizar várias classes de fármacos, dependendo do padrão local de resistência. As aminoquinolinas (como o fármaco de primeira linha anterior, a **cloroquina**) inibem a polimerização do heme no interior do eritrócito; acredita-se que o heme não-polimerizado seja tóxico para os plasmódios intra-eritrocitários. Com o aumento da resistência à cloroquina, os alcalóides da cinchona (**quinina** e **quinidina**) e os quinolina-metanóis (**mefloquina**) passaram a ser utilizados como agentes de primeira linha, a despeito de seus baixos índices terapêuticos. Os inibidores da diidrofolato redutase, os inibidores da síntese protéica e outras classes de fármacos também são utilizados no tratamento da malária. A malária é apenas um exemplo que ilustra as complexidades do ciclo de vida dos parasitas e do uso de fármacos no tratamento das infecções parasitárias.

VÍRUS

Os vírus são microrganismos não-celulares que tipicamente consistem em um cerne de ácido nucléico de RNA ou de DNA circundado por um capsídio proteináceo. Alguns vírus também possuem um envelope lipídico derivado da célula do hospedeiro que contém proteínas virais. Os vírus carecem da capacidade de sintetizar proteínas e devem recorrer aos mecanismos da célula hospedeira. Como a replicação viral depende dos processos de síntese normais da célula hospedeira, existem menos classes de agentes antivirais do que classes de agentes antibacterianos, e os fármacos antivirais são, em geral, mais tóxicos para o hospedeiro do que os antibacterianos. Entretanto, os vírus também codificam, em sua maioria, proteínas singulares que não são normalmente produzidas pelas células humanas. Muitas destas proteínas estão envolvidas no ciclo de vida do vírus, mediando a sua fixação e entrada na célula do hospedeiro, o desnudamento do capsídio viral, a replicação do genoma viral, a montagem e a maturação das partículas virais e a liberação da progênie de vírus da célula hospedeira. Esses processos específicos dos vírus são freqüentemente utilizados como alvos pelos fármacos antivirais. Um diagrama esquemático do ciclo de vida geral dos vírus é apresentado para ilustrar os estágios da replicação viral que podem ser utilizados como alvos pelos agentes antivirais (Fig. 31.2). Como esses alvos estão presentes apenas durante a replicação viral ativa, os vírus que exibem latência não são bem controlados pelos agentes antivirais.

Uma proteína viral singular é a protease do HIV. Essa enzima cliva proteínas precursoras virais para gerar as proteínas estruturais e as enzimas necessárias ao processo de maturação do vírus. Na ausência da protease do HIV, são produzidos apenas vírions (partículas virais individuais) imaturos e não-infecciosos. Os inibidores da protease do HIV imitam estruturalmente os substratos naturais da protease, porém contêm uma ligação que não pode ser clivada. Esses fármacos são inibidores competitivos no sítio ativo da enzima (ver Cap. 36). Em associação com outras classes de agentes anti-HIV, os inibidores da protease revolucionaram o tratamento de pacientes com HIV/AIDS.

Várias classes de fármacos têm, como alvos, proteínas que são exclusivas do vírus da influenza. O **zanamivir** e o **oseltamivir** são dirigidos contra uma neuraminidase viral que desempenha papel essencial na liberação dos vírions das células hospedeiras. A **amantadina** e a **rimantadina** atuam sobre a proteína de membrana M2 (um canal de prótons) do vírus da influenza, inibindo o desnudamento viral. Embora esses fármacos antiinfluenza sejam inibidores altamente efetivos da neuraminidase e do canal de prótons virais, respectivamente, não revolucionaram o tratamento da influenza com a mesma extensão dos fármacos anti-HIV no caso do HIV. Como as infecções pelo vírus da influenza são, em sua maioria, identificadas clinicamente quando o sistema imune já começou a erradicar o vírus, esses fármacos só exercem efeito limitado sobre os sintomas gripais. Esse exemplo ilustra o fato de que mesmo os inibidores seletivos com altos índices terapêuticos não são necessariamente fármacos muito efetivos na clínica.

Na atualidade, os agentes antivirais mais importantes são os inibidores da polimerase. A maioria dos vírus utiliza uma polimerase viral, uma RNA ou uma DNA polimerase, para a replicação de seu material genético. Os inibidores da polimerase mostram-se especialmente efetivos contra os herpesvírus humanos, o HIV e o vírus da hepatite B. Dois tipos de inibidores da polimerase são os análogos de nucleosídios e os inibidores não-nucleosídios da transcriptase reversa (NNTR). Os análogos de nucleosídios (como a **zidovudina** e o **aciclovir**) tornam-se fosforilados e, portanto, ativados por cinases virais ou celulares (enzimas fosforilantes) quando passam a inibir competitivamente a polimerase viral e, em alguns casos, tornam-se incorporados no filamento de DNA em crescimento. A seletividade depende das afinidades relativas do análogo de nucleosídio pelas cinases e polimerases virais e celulares. Os inibidores não-nucleosídios da transcriptase reversa (como o **efavirenz**) inibem a transcriptase reversa viral, impedindo a replicação do DNA. As mutações nos genes da polimerase viral constituem um importante mecanismo de resistência aos inibidores da polimerase.

O Cap. 36 fornece uma discussão detalhada da farmacologia dos agentes antivirais.

CÉLULAS CANCEROSAS

O câncer é uma doença de proliferação celular em que células normais são transformadas por mutação genética em células

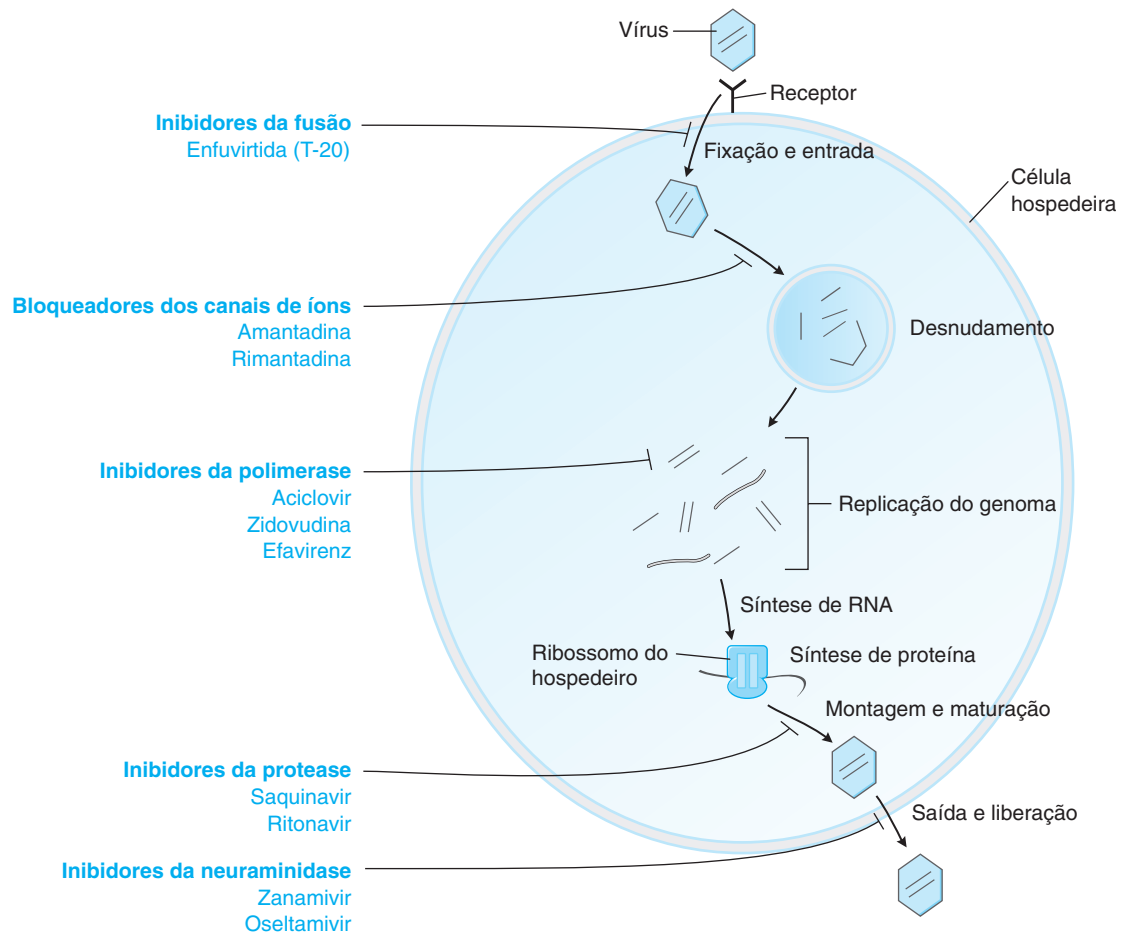



Fig. 31.2 Estágios do ciclo de vida dos vírus sobre os quais atuam as classes de fármacos antivirais. O ciclo de vida dos vírus começa com a fixação do vírus a um receptor da célula hospedeira, com sua entrada na célula. A seguir, o vírus sofre desnudamento, algumas vezes num compartimento endossômico. O ácido nucléico viral desnudado sofre replicação de seu genoma; os genes virais são transcritos (síntese de RNA); e o RNA codificado pelo vírus é traduzido em proteínas nos ribossomos da célula hospedeira. O genoma viral replicado e as proteínas virais são organizados em um vírion (partícula viral) que, em seguida, é liberado da célula hospedeira. O processo de montagem e/ou liberação dos vírions é acompanhado de maturação do vírus em um agente infeccioso capaz de repetir esse ciclo de vida em uma nova célula hospedeira. O agente anti-HIV enfuvirtida (T-20) bloqueia a entrada do HIV nas células hospedeiras. Os bloqueadores dos canais de íons, amantadina e rimantadina, inibem o desnudamento do vírus da influenza. Os inibidores da polimerase constituem uma grande classe de agentes antivirais que incluem o aciclovir, a zidovudina e o efavirenz; esses fármacos inibem a replicação do genoma viral ao interferir na DNA polimerase viral (aciclovir) e na transcriptase reversa (zidovudina e efavirenz). Os inibidores da protease, como os agentes anti-HIV saquinavir e ritonavir, inibem a maturação viral. Os inibidores da neuraminidase bloqueiam a liberação das partículas virais de influenza da célula hospedeira.

com crescimento descontrolado. As células neoplásicas competem com as células normais pela obtenção de energia e nutrição, resultando em deterioração da função orgânica normal. Os cânceres também comprimem os órgãos vitais através de seus efeitos expansivos. A carcinogênese, a quimioterapia e o modelo de matança celular logarítmica de regressão tumoral são discutidos adiante, fornecendo uma visão geral da farmacologia do câncer. Os Caps. 37 e 38 devem ser estudados com esses princípios em mente, e o Cap. 39 fornece exemplos integrados das aplicações clínicas da quimioterapia antineoplásica de combinação.

Carcinogênese e Proliferação Celular

A carcinogênese ocorre em três etapas principais — transformação, proliferação e metástase. A **transformação** refere-se a uma mudança no fenótipo de uma célula com controle normal de seu crescimento em uma célula com crescimento descontrolado. A lesão genética não-letal (mutação) pode ser herdada na linhagem germinativa, pode surgir de modo espontâneo ou pode ser causada por agentes ambientais, como substâncias químicas, radiação ou vírus. Se não houver reparo da lesão do DNA, os genes que sofreram mutação (p. ex., genes envolvidos na regulação do crescimento e no reparo do DNA) podem expressar produtos gênicos alterados que propiciam crescimento e proliferação anormais das células. As mutações podem ativar genes que promovem o crescimento, inativar genes que inibem o crescimento, alterar genes envolvidos na regulação da apoptose, conferir imortalização e inativar genes de reparo do DNA. A expressão de produtos gênicos alterados e/ou a perda de proteínas reguladoras podem causar instabilidade genética e crescimento descontrolado. Os cânceres são, em sua maioria, inicialmente clonais (i. é, geneticamente idênticos a uma única célula precursora), porém desenvolvem uma heterogeneidade à medida que novas mutações aumentam a variação genética entre as células-filhas. Quando ocorre seleção de uma progênie de células com maior capacidade de sobrevida, verifica-se um conseqüente aumento na proliferação celular, e o tumor progride para uma heterogeneidade cada vez maior. Por conseguinte, a carcinogênese, isto é, a progressão de uma célula normal

para um tumor maligno, é um processo em múltiplas etapas, que exige o acúmulo de múltiplas alterações genéticas. Com a aquisição de maiores conhecimentos sobre a base molecular da carcinogênese, essas diferenças genéticas poderão ser utilizadas como alvos de terapia farmacológica seletiva.

O crescimento das células transformadas em um tumor requer a ocorrência de **proliferação**, isto é, aumento no número de células. As células humanas em divisão progridem através de um ciclo celular (ou ciclo mitótico) que consiste em fases distintas. Os dois eventos-chave no ciclo celular consistem na síntese de DNA durante a fase S e na divisão da célula-mãe em duas células-filhas durante a mitose ou fase M. A fase entre a divisão celular e a síntese de DNA é denominada *lacuna 1 (G1)*, enquanto a fase entre a síntese de DNA e a mitose é denominada *G2*. Certas proteínas, denominadas *ciclinas* e *cinases dependentes de ciclinas (CDK)* governam a progressão pelas fases do ciclo celular; a ocorrência de mutações nos genes das ciclinas e/ou CDK pode resultar em transformação neoplásica.

Uma célula cancerosa em proliferação tem três destinos possíveis: a célula-filha pode tornar-se quiescente, entrando numa fase de repouso denominada *G0*; a célula pode entrar na fase G1 e proliferar; ou a célula pode morrer. A relação entre o número de células que estão em fase de proliferação e o número total de células no tumor é denominada **fração de crescimento**. A fração média de crescimento de um tumor é de cerca de 20%, visto que apenas uma em cada cinco células participa do ciclo celular em determinado momento. Os alvos da maioria dos agentes antineoplásicos são as células em divisão. Por conseguinte, as células tumorais que se encontram no estado quiescente (G0), como as células com ausência de nutrientes no centro de um grande tumor, não são facilmente destruídas pela quimioterapia. Os cânceres pequenos ou de rápido crescimento (i. é, cânceres com elevada fração de crescimento, como as leucemias) freqüentemente respondem de modo mais favorável à quimioterapia do que os grandes tumores volumosos. Infelizmente, as células dos tecidos normais que se caracterizam por uma elevada fração de crescimento, como a medula óssea e a mucosa gastrintestinal, também são destruídas pelos agentes antineoplásicos, resultando em toxicidades que limitam a dose prescrita.

As células tumorais não proliferam de modo isolado. As células cancerosas transformadas secretam uma variedade de mediadores químicos, que induzem um ambiente local especializado. Esses mediadores químicos incluem fatores de crescimento como o fator de crescimento da epiderme (EGF) e foram desenvolvidos inibidores da sinalização de fatores de crescimento para uso clínico como agentes quimioterápicos para o câncer. Alguns tumores criam um estroma protetor de tecido conjuntivo fibroso; por exemplo, essa propriedade torna os nódulos do câncer de mama palpáveis. A maioria dos tumores sólidos também necessita da indução do crescimento de vasos sangüíneos (angiogênese) para o suprimento de nutrientes no centro do tumor; por esse motivo, os inibidores da angiogênese representam uma nova classe valiosa de agentes antineoplásicos.

As células cancerosas podem adquirir a capacidade de invadir os tecidos e **metastatizar** em todo o corpo. Para metastatizar, as células tumorais devem sofrer mutações que propiciam a sua invasão nos tecidos e vasos, implantação em cavidades, disseminação pelos vasos linfáticos ou sangüíneos e crescimento em novo ambiente. Em geral, os tumores primários agressivos e de rápido crescimento têm mais tendência a metastatizar do que os tumores mais indolentes e de crescimento lento. No processo de adquirir mutações, as células tumorais também podem desenvolver padrões diferenciais de expressão de receptores e sensibilidade a fármacos. Com freqüência, embora o tumor primário possa responder de modo satisfatório à quimioterapia, as células metastáticas mais diferenciadas respondem de modo precário. Por conseguinte, a disseminação metastática freqüentemente representa um sinal de prognóstico sombrio.

Quimioterapia

No momento em que um tumor sólido típico torna-se clinicamente evidente, ele já contém pelo menos 10^9 células, adquiriu heterogeneidade e desenvolveu um estroma circundante. O tumor pode ou não ter metastatizado de seu local de origem ("local primário") para um ou mais locais secundários. Esses fatores podem dificultar o tratamento farmacológico do câncer. Na atualidade, os agentes quimioterápicos interferem, em sua maioria, na proliferação celular e baseiam-se no ciclo celular rápido e/ou na promoção da apoptose para a sua seletividade relativa contra as células cancerosas (Fig. 31.3). Conforme assinalado anteriormente, os tumores são mais sensíveis à quimioterapia quando apresentam crescimento rápido, basicamente pelo fato de estarem progredindo através do ciclo celular. *Por conseguinte, essas células metabolicamente ativas são suscetíveis aos fármacos que interferem no crescimento e na divisão das células* (**hipótese da mitotoxicidade**). Numerosos agentes antineoplásicos interferem no ciclo celular em determinada fase; esses fármacos são denominados **ciclo-específicos**. Outros agentes antineoplásicos atuam independentemente do ciclo celular e são denominados **não-ciclo-específicos** (Fig. 31.4). Os inibidores da síntese de DNA, como os antimetabólitos e os antagonistas da via do folato, são específicos da fase S. Os venenos dos microtúbulos, como os taxanos e os alcalóides da vinca, interferem na formação do fuso mitótico durante a fase M. Os agentes alquilantes que provocam lesão do DNA e de outras macromoléculas celulares atuam durante todas as fases do ciclo celular. Essas várias classes de fármacos podem ser administradas em combinação, utilizando fármacos ciclo-específicos dirigidos contra células mitoticamente ativas, e agentes não-ciclo-específicos para matar as células tumorais tanto no ciclo quanto fora do ciclo (ver Cap. 39).

Todavia, a hipótese da toxicidade da terapia antineoplásica não resolve alguns aspectos enigmáticos. Apesar de a quimioterapia para o câncer ser freqüentemente tóxica para a medula óssea, a mucosa gastrintestinal e os folículos pilosos, esses tecidos habitualmente se recuperam enquanto os cânceres (no tratamento bem-sucedido), com cinéticas de crescimento semelhantes, são erradicados. *Na atualidade, já está bem estabelecido que quase todos os agentes quimioterápicos também provocam apoptose das células cancerosas*. A lesão do DNA é normalmente percebida por moléculas, como p53, que interrompem o ciclo celular para que haja tempo necessário para o reparo da lesão. Caso a lesão não seja reparada, uma cascata de eventos bioquímicos é deflagrada, resultando em **apoptose** (morte celular programada). Por conseguinte, uma célula cancerosa com capacidade deficiente de reparo de seu DNA pode sofrer apoptose, enquanto uma célula normal tem a capacidade de reparar o seu DNA e de recuperar-se. Os cânceres que expressam a p53 de tipo selvagem, como a maioria das leucemias, linfomas e cânceres testiculares, são, com freqüência, altamente responsivos à quimioterapia. Em contrapartida, os cânceres que adquirem uma mutação em p53, incluindo muitos cânceres pancreáticos, de pulmão e de cólon, exibem com freqüência uma resposta mínima ou são até mesmo resistentes aos fármacos que provocam lesão do DNA.

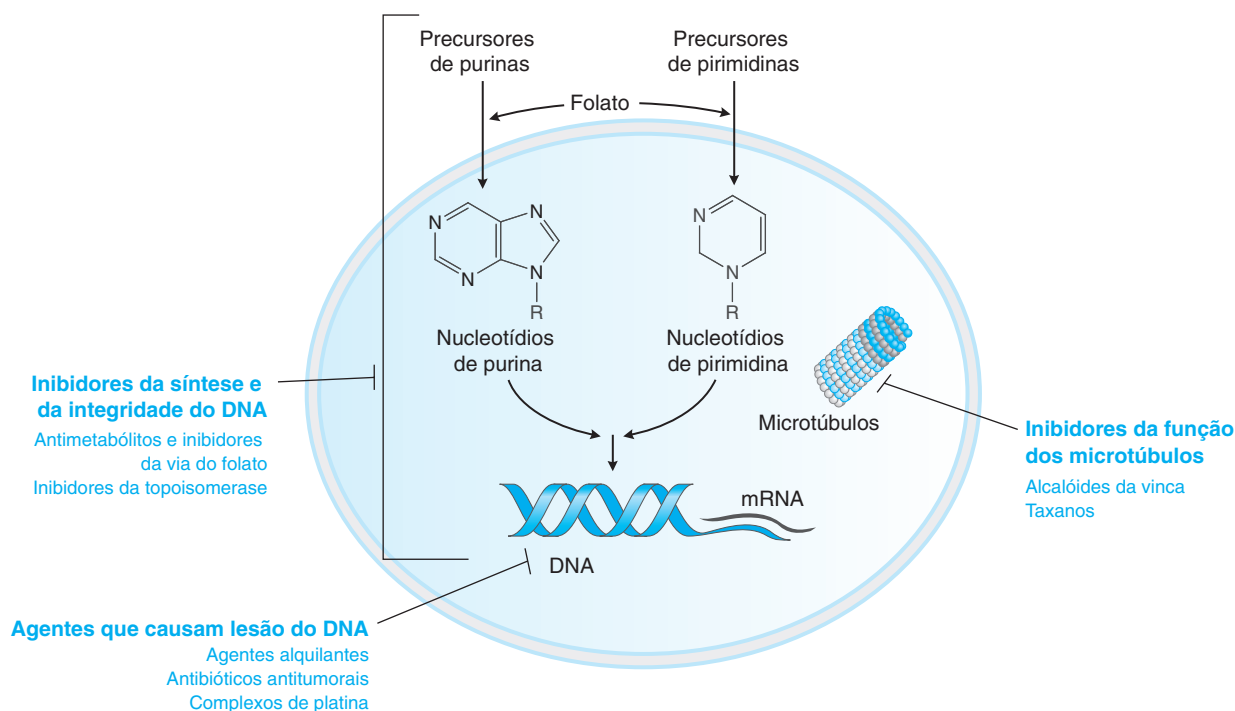



Fig. 31.3 Classes de agentes antineoplásicos. Muitas células cancerosas dividem-se com mais freqüência do que as células normais, e as células cancerosas freqüentemente podem ser destruídas de modo preferencial, utilizando três processos críticos do crescimento e da divisão celulares como alvos. Os agentes que provocam lesão do DNA alteram sua estrutura e, conseqüentemente, promovem a apoptose da célula. Esses fármacos incluem os agentes alquilantes (que acoplam grupos alquila de modo covalente a sítios nucleofílicos no DNA), antibióticos antitumorais (que provocam lesão do DNA com radicais livres) e complexos de platina (que estabelecem ligações cruzadas no DNA). Os inibidores da síntese e integridade do DNA bloqueiam etapas intermediárias na síntese de DNA; esses agentes incluem antimetabólicos e inibidores da via do folato (que inibem o metabolismo das purinas e das pirimidinas) e inibidores da topoisomerase (que induzem lesão do DNA durante o enrolamento e desenrolamento). Os inibidores da função dos microtúbulos interferem no fuso mitótico, que é necessário para divisão da célula. Esse grupo de fármacos inclui os alcalóides da vinca, que inibem a polimerização dos microtúbulos, e os taxanos, que estabilizam os microtúbulos polimerizados. A figura não mostra outras classes de agentes antineoplásicos — como hormônios, anticorpos monoclonais específicos contra tumores, antagonistas dos receptores de fatores de crescimento, inibidores da transdução de sinais, inibidores dos proteassomos e inibidores da angiogênese.

Modelo de Matança Celular Logarítmica

O **modelo de matança celular logarítmica** baseia-se em taxas experimentalmente observadas de crescimento e de regressão de tumores em resposta à quimioterapia. Tipicamente, o crescimento dos tumores é exponencial, e o tempo de duplicação (i. é, o tempo necessário para haver duplicação do número total de células cancerosas) depende do tipo de câncer. Por exemplo, o câncer testicular freqüentemente apresenta um tempo de duplicação de menos de um mês, enquanto o câncer de cólon tende a duplicar a cada três meses. Nos tumores sólidos, o câncer pode crescer de modo exponencial até alcançar um tamanho passível de ser observado clinicamente. (Um tumor de 1 cm recém-detectado contém, tipicamente, cerca de 10^9 células.) *De acordo com o modelo de matança celular logarítmica, a matança celular causada pela quimioterapia do câncer é de primeira ordem;* isto é, cada dose de quimioterapia mata uma fração constante de células. Se o tumor começar com 10^{12} células e houver matança de 99,99%, permanecerão 10^8 células malignas. A próxima dose de quimioterapia irá matar 99,99% das células remanescentes, e assim por diante. Ao contrário dos agentes antibacterianos, que freqüentemente podem ser utilizados numa dose constante alta até a erradicação das bactérias, a maioria dos agentes antineoplásicos deve ser administrada de modo intermitente para reduzir os efeitos colaterais tóxicos. A administração intermitente permite uma recuperação parcial das células normais, mas também dá tempo para haver um novo crescimento de células cancerosas e o desenvolvimento de resistência a fármacos. Conforme ilustrado na Fig. 31.5, são administrados "ciclos" intermitentes de quimioterapia até que todas as células cancerosas sejam destruídas ou até que o tumor desenvolva resistência. As células resistentes a fármacos continuam crescendo de modo exponencial, a despeito do tratamento, levando finalmente à morte do hospedeiro. Qualquer melhora nas taxas de erradicação de populações de células malignas provavelmente requer o uso de doses mais altas de agentes quimioterápicos (que são limitadas pela ocorrência de toxicidade e resistência) ou a instituição da terapia no momento em que o tumor contém um menor número de células (implicando a sua detecção mais precoce). As terapias adjuvantes, como a cirurgia e a radioterapia, constituem outras modalidades importantes utilizadas para reduzir o número de células tumorais antes do início da quimioterapia. A cirurgia e a radioterapia também podem recrutar um maior número de células tumorais no ciclo celular e, assim, aumentar a suscetibilidade dessas células a agentes ciclo-específicos.

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA A FÁRMACO

Uma vez apresentada essa introdução geral da farmacologia dos alvos de fármacos em bactérias, fungos, parasitas, vírus e câncer, serão discutidos os mecanismos de resistência a fár-

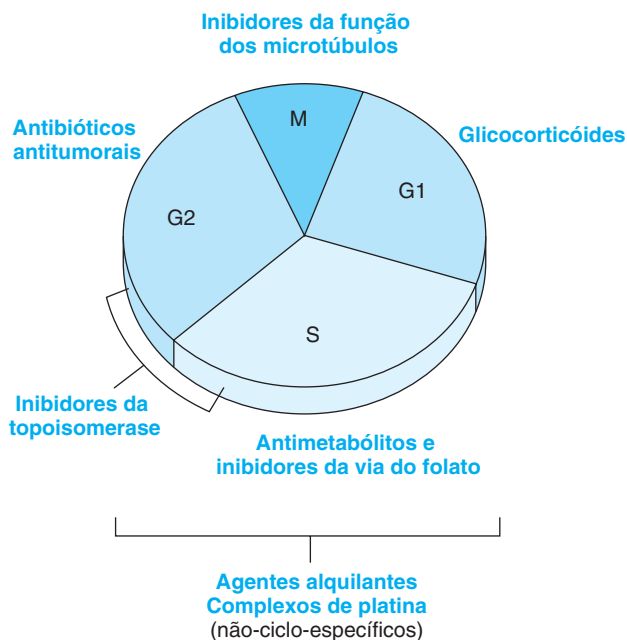



Fig. 31.4 Especificidade de classes de agentes antineoplásicos quanto ao ciclo celular. O ciclo celular é dividido em quatro fases. A divisão celular em duas células-filhas idênticas ocorre durante a mitose (fase M). A seguir, as células passam para o período de intervalo 1 (G1), que se caracteriza por metabolismo ativo na ausência de síntese de DNA. As células replicam o seu DNA durante a fase de síntese (S). Após completar a fase S, a célula prepara-se para a mitose durante a fase de intervalo 2 (G2). Os agentes antineoplásicos exibem especificidade para diferentes fases do ciclo celular, dependendo do seu mecanismo de ação. Os inibidores da função dos microtúbulos afetam as células na fase M; os glicocorticóides inibem as células em G1; os antimetabólitos e os inibidores da via do folato inibem as células na fase S; os antibióticos antitumorais exercem esse efeito em G2; e os inibidores da topoisomerase, na fase S e em G2. Os agentes alquilantes e os complexos de platina afetam a função celular em todas as fases e, portanto, são não-ciclo-específicos. A especificidade diferencial das várias classes de fármacos quanto ao ciclo celular permite o seu uso em associação para atingir diferentes populações de células. Por exemplo, os fármacos ciclo-específicos podem ser administrados para atuar ativamente nas células neoplásicas em replicação, enquanto os agentes não-ciclo-específicos podem ser utilizados para atuar sobre células neoplásicas quiescentes (que não estão se replicando).

Fig. 31.5 Modelo de matança celular logarítmica do crescimento e regressão tumorais. De acordo com o modelo de matança celular logarítmica, os efeitos da quimioterapia antineoplásica podem ser considerados como um processo de primeira ordem. Isto é, uma determinada dose de fármaco mata uma *fração* constante de células tumorais, e o número de células destruídas irá depender do número total de células remanescentes. As quatro curvas (*A–D*) representam quatro possíveis desfechos da terapia antineoplásica. A *curva A* é a curva de crescimento do câncer não tratado. O câncer continua crescendo com o decorrer do tempo, levando finalmente à morte do paciente. A *curva B* representa o tratamento local curativo (cirurgia e/ou radioterapia) antes da disseminação metastática da neoplasia maligna. A *curva C* representa o tratamento local do tumor primário, seguido imediatamente de quimioterapia sistêmica administrada em ciclos (*setas para baixo*) para erradicar as células cancerosas metastáticas remanescentes. Observe que cada ciclo de quimioterapia reduz o número de células cancerosas por uma fração constante (aqui, em cerca de dois “logs”, ou aproximadamente 99%) e que ocorre algum crescimento do câncer na medida em que os tecidos normais têm tempo para se recuperar entre os ciclos de quimioterapia. A *curva D* representa o tratamento local seguido de quimioterapia sistêmica, que falha quando o tumor torna-se resistente aos fármacos utilizados ou quando surgem efeitos tóxicos dos fármacos que são intoleráveis para o paciente. Observe que, tipicamente, é necessária a presença de 10^9 a 10^{10} células cancerosas para que um tumor se torne detectável; por esse motivo, são necessários múltiplos ciclos de quimioterapia para erradicar o câncer, mesmo quando não há nenhum tumor remanescente detectável.

maco, que constituem um importante problema em toda farmacologia antimicrobiana e antineoplásica. Embora a resistência às terapias farmacológicas atuais esteja surgindo de modo relativamente rápido, a taxa de introdução de novos fármacos (particularmente agentes antimicrobianos) é relativamente lenta. Doenças anteriormente curáveis, como a gonorréia e a febre tifóide, estão se tornando mais difíceis de tratar, e antigas doenças fatais, como a tuberculose e a malária, estão se tornando cada vez mais resistentes no mundo inteiro. A OMS estima que, na China, 99% dos microrganismos isolados responsáveis pela gonorréia são resistentes a múltiplos fármacos. Nos Estados Unidos, 60% das infecções hospitalares por bactérias Gram-positivas são causadas por micróbios resistentes a fármacos. A tuberculose, a quarta causa principal de morte por doenças infecciosas no mundo inteiro, apresenta, no momento atual, uma taxa global de 2% de resistência a múltiplos fármacos (MDR, *multidrug resistance*), embora a taxa alcance 10 a 30% em alguns países da Ásia Central, como Uzbequistão e Turcomenistão. Nos Estados Unidos, o recente aparecimento de tuberculose MDR é objeto de preocupação especial, devido à disseminação desse microrganismo pelo ar. A despeito dessas tendências assustadoras, foram desenvolvidas apenas três novas classes de antibióticos nessas últimas três décadas: as oxazolidinonas, as estreptograminas e a daptomicina. Os numerosos exemplos de microrganismos com resistência rapidamente emergente a fármaco sugerem que esse problema precisa ser solucionado imediatamente.

Como os patógenos e as células cancerosas são capazes de evoluir rapidamente em resposta a pressões adaptativas, a resistência a fármaco pode finalmente aparecer com o uso de qualquer agente antimicrobiano ou antineoplásico. Numa população de micróbios ou de células transformadas, as células que contêm mutações aleatórias que promovem competência irão sobreviver. Assim, o número elevado de células, a rápida taxa de crescimento e a taxa elevada de mutações promovem o desenvolvimento de uma população heterogênea de células que podem adquirir resistência através de escape mutacional. Como o uso de um fármaco seleciona inerentemente os microrganismos capazes de sobreviver na presença de altas concentrações desse fármaco, a resistência é uma conseqüência inerente da terapia farmacológica. Em muitos casos, o aparecimento de resistência a fármaco anula o tratamento efetivo.

CAUSAS GENÉTICAS DA RESISTÊNCIA A FÁRMACO

A recente explosão da resistência a fármaco possui causas tanto genéticas quanto não-genéticas. Os mecanismos gené-

ticos de resistência originam-se de mutações cromossômicas e da troca de material genético. Tipicamente, ocorrem mutações cromossômicas no(s) gene(s) que codifica(m) o alvo do fármaco ou nos genes que codificam os sistemas de transporte ou de metabolismo do fármaco. Essas mutações podem ser então transferidas às células-filhas (**transmissão vertical**), criando microrganismos resistentes a fármaco. Alternativamente, as bactérias podem adquirir resistência ao receber material genético de outras bactérias (**transmissão horizontal**). Por exemplo, o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM) e o enterococo resistente à vancomicina (VER) são capazes de produzir infecções hospitalares muito temíveis, visto que essas bactérias possuem genes de resistência adquiridos. As bactérias adquirem o seu material genético através de três mecanismos principais: conjugação, transdução e transformação. Na **conjugação**, ocorre transferência direta de DNA cromossômico ou de plasmídio entre bactérias. O DNA também pode ser transferido de uma célula para outra através de um vírus bacteriano ou bacteriófago, em um processo conhecido como **transdução**. Na **transformação**, as bactérias captam DNA desnudo do ambiente. Com mais freqüência, a resistência a fármaco é adquirida através da transferência de plasmídios, que consistem em filamentos de DNA extracromossômicos que contêm genes de resistência a fármaco.

A transferência de um plasmídio de DNA é particularmente importante no processo de resistência a fármaco, devido à ocorrência desse mecanismo numa alta taxa tanto dentro de uma mesma espécie bacteriana quanto entre diferentes espécies de bactérias, e devido à possível transferência dos genes de resistência a múltiplos fármacos. Os mecanismos específicos de resistência para cada tipo de microrganismo são discutidos em capítulos subseqüentes. O Quadro 31.2 fornece uma lista dos principais mecanismos de resistência genética a fármaco que pode ser produzida por mutação cromossômica ou troca genética.

Redução da Concentração Intracelular de Fármacos

Os fármacos devem alcançar seus alvos para serem efetivos. Quando um fármaco alcança o seu alvo em quantidade insuficiente, o crescimento dos patógenos ou das células tumorais e o desenvolvimento das cepas resistentes não são impedidos. Os micróbios e as células tumorais desenvolveram vários mecanismos para inativar os fármacos antes que possam ligar-se a seus alvos. Muitas bactérias mostram-se resistentes às penicilinas e às cefalosporinas, devido à produção de uma enzima hidrolítica, a **β-lactamase**, que cliva o anel β-lactâmico, inutilizando, assim, o sítio ativo do fármaco. Uma única molécula de β-lactamase tem a capacidade de hidrolisar 10^3 moléculas de penicilina por segundo, reduzindo significativamente a concentração intracelular do fármaco ativo. Como outro exemplo, as células tumorais que hiperexpressam uma enzima desaminase podem inativar rapidamente análogos de purina ou de pirimidina (antimetabólitos), tornando esses fármacos menos efetivos.

Os patógenos e as células cancerosas também podem adquirir mutações que *impedem a captação do fármaco* na célula ou o seu acesso à molécula-alvo. Por exemplo, as células cancerosas com mutação dos sistemas de transporte do folato tornam-se resistentes aos análogos do folato, como o **metotrexato,** que precisam de transporte ativo para penetrar nas células, a fim de inibir a DHFR.

Por fim, tanto as bactérias quanto as células tumorais podem adquirir a capacidade de provocar um *efluxo ativo do fármaco* da célula. Tipicamente, as bactérias dispõem de bombas na membrana para transportar moléculas lipofílicas ou anfipáticas (como os antibióticos) para dentro e para fora das células. A produção dessas proteínas de membrana ou suas variantes em excesso pode mediar o bombeamento ativo de um antibiótico terapêutico para fora da célula mais rapidamente do que a sua entrada na célula. Apesar da obtenção de níveis sangüíneos terapêuticos de antibiótico, esse mecanismo de efluxo ativo pode resultar em concentrações intrabacterianas do fármaco inefetivamente baixas. De forma semelhante, o aparecimento de cânceres resistentes a múltiplos fármacos (MDR) está freqüentemente associado à hiperexpressão de uma glicoproteína ligada a membrana na célula tumoral, a **P-glicoproteína** (p170 ou MDR1), que bombeia ativamente os agentes antineoplásicos para fora das células. Essas bombas de efluxo são particularmente importantes em virtude de sua capacidade de bombear mais de um tipo de fármaco, permitindo assim que os patógenos ou os tumores se tornem resistentes a múltiplos fármacos de diferentes classes.

QUADRO 31.2 Mecanismos de Resistência Genética a Fármaco

MECANISMO	EXEMPLO: AGENTE ANTIMICROBIANO	EXEMPLO: AGENTE ANTINEOPLÁSICO
Redução da Concentração Intracelular do Fármaco		
Inativação do fármaco	Inativação dos antibióticos β-lactâmicos pela β-lactamase	Inativação dos antimetabólitos pela desaminase
Prevenção da captação do fármaco	Prevenção da entrada de aminoglicosídios por purinas alteradas	Diminuição da entrada do metotrexato através da expressão diminuída do transportador de folato reduzido
Promoção do efluxo do fármaco	Efluxo de múltiplos fármacos pela bomba de efluxo de membrana MDR	Efluxo de múltiplos fármacos pela bomba de efluxo de membrana p170 (MDR1)
Alteração do Alvo do Fármaco	Expressão de peptidoglicano alterado que não se liga à vancomicina	Expressão de DHFR mutante que não se liga ao metotrexato
Insensibilidade à Apoptose	Não aplicável	Perda da p53 ativa
Desvio da Necessidade Metabólica do Alvo	Inibição da timidilato sintase contornada por timidina exógena	Perda do crescimento dependente de receptores de estrogênio resultando em resistência ao tamoxifeno

Alteração do Alvo

Além de destruir quimicamente os fármacos ou de bombeá-los para fora, as células também podem reprogramar ou camuflar os alvos dos fármacos. A alteração no alvo de um fármaco através de mutação do gene ou dos genes que o codificam representa um mecanismo comum de desenvolvimento de resistência a fármaco. No enterococo resistente à vancomicina, os genes vanHAX codificam uma nova via enzimática que reprograma o peptidoglicano de superfície, de modo a terminar na seqüência D-Ala-D-Lactato em lugar da seqüência normal D-Ala-D-Ala. Essa substituição não afeta o processo de ligação cruzada do peptidoglicano na síntese da parede celular bacteriana, porém diminui em 1.000 vezes a afinidade de ligação da **vancomicina** pelo dipeptídio. Nas células cancerosas, a ocorrência de mudanças tanto quantitativas quanto qualitativas nos alvos enzimáticos dos agentes antineoplásicos — como DHFR, timidilato sintase e topoisomerase — pode reduzir a ligação do fármaco (potência) e, portanto, conferir resistência a fármaco.

Insensibilidade à Apoptose

A resistência a fármaco nas células cancerosas surge através de mutações cromossômicas que, em seguida, são transmitidas às células-filhas, criando um tumor resistente. Embora os agentes antineoplásicos citotóxicos atuem numa variedade de alvos moleculares, a maioria, senão todos eles, acaba levando à morte da célula através da indução de sua apoptose. Em geral, as **lesões moleculares** induzidas por fármacos podem levar a uma parada do ciclo celular, ativação dos processos de reparo ou apoptose. As mutações em proteínas-chave associadas ao controle da apoptose (como p53 e Bcl-2) podem resultar em uma incapacidade de induzir a resposta apoptótica à lesão do DNA, podendo reduzir, assim, a sensibilidade das células tumorais aos agentes antineoplásicos. Conforme assinalado anteriormente, os tumores com p53 de tipo selvagem, como muitas leucemias, linfomas e cânceres testiculares, são, com freqüência, altamente responsivos à quimioterapia. Em contrapartida, muitos cânceres pancreáticos, pulmonares e de cólon exibem uma alta incidência de mutações de p53 e demonstram uma resposta mínima à quimioterapia.

Por conseguinte, as causas genéticas de resistência a fármacos incluem tanto mutações no DNA cromossômico quanto a aquisição externa de material genético. A resistência genética pode ser produzida por inativação dos fármacos, diminuição da captação do fármaco, aumento do efluxo dos fármacos, reprogramação da estrutura ou da via do alvo, reparo de lesões induzidas por fármacos e insensibilidade à apoptose. A resistência constitui, provavelmente, o principal fator de limitação no tratamento efetivo das infecções e dos cânceres. A terapia farmacológica representa um equilíbrio dinâmico, uma "corrida armamentista evolutiva", entre o planejamento de novos fármacos e a evolução de alterações que levam ao desenvolvimento de resistência aos fármacos.

CAUSAS NÃO-GENÉTICAS DE FALHA DO TRATAMENTO

O tratamento de uma infecção ou de um câncer pode fracassar por numerosas razões. Um dos mecanismos mais importantes de resistência aos fármacos consiste na prescrição excessiva de antibióticos que não estão indicados para a situação clínica específica. A prescrição excessiva representa um problema não apenas nos seres humanos, mas também no tratamento e na profilaxia das infecções em animais. Esse uso disseminado promove o desenvolvimento de resistência a fármaco que é então transferida de uma bactéria para outra pelos mecanismos anteriormente descritos. Outros mecanismos de resistência envolvem barreiras farmacológicas e anatômicas aos fármacos, como a parede de um abscesso ou a barreira hematoencefálica. A pouca aderência do paciente ao tratamento também pode promover o desenvolvimento de resistência, assim como a disponibilidade errática de fármacos observada em partes do mundo em desenvolvimento (e até mesmo em algumas comunidades dos países desenvolvidos). As viagens internacionais promovem uma comunidade mórbida global, assegurando que a tuberculose resistente a múltiplos fármacos encontrada na Rússia ou no Peru acabará surgindo em hospitais nos Estados Unidos. Por fim, os deslocamentos demográficos e outras tendências criaram grandes populações suscetíveis, como os pacientes imunocomprometidos com câncer, os pacientes com AIDS e a população idosa.

MÉTODOS DE TRATAMENTO

QUIMIOTERAPIA DE COMBINAÇÃO

O desenvolvimento de resistência a fármaco depende de diversos fatores, como o número de células microbianas ou tumorais na população antes do tratamento, a taxa de replicação ou "tempo de geração" da população de células patogênicas e a taxa intrínseca de mutação na população. Quando comparado ao tratamento com um único agente, o tratamento com uma associação de fármacos pode diminuir significativamente a probabilidade de desenvolvimento de resistência. Na atualidade, a quimioterapia de combinação constitui a abordagem padrão na terapia do HIV e na maioria dos esquemas antineoplásicos. Existem diversos motivos importantes para a administração simultânea de múltiplos fármacos em um esquema de quimioterapia de combinação, cujos fundamentos racionais são discutidos de modo mais pormenorizado no Cap. 39. Em primeiro lugar, o uso de múltiplos fármacos com mecanismos diferentes de ação propicia o ataque de múltiplas etapas no crescimento das células microbianas ou cancerosas, levando à taxa máxima possível de matança celular. Em segundo lugar, o uso de combinações de fármacos dirigidos contra diferentes vias ou moléculas no patógeno ou na célula cancerosa dificulta o desenvolvimento de resistência da célula estranha à terapia. Mesmo se a probabilidade de desenvolvimento de uma mutação de resistência a determinado fármaco for relativamente alta, a emergência concomitante de mutações separadas contra vários fármacos diferentes é menos provável. Em terceiro lugar, a administração de doses mais baixas de fármacos que atuam de modo sinérgico na combinação pode reduzir os efeitos adversos associados a esses fármacos. Esse aspecto é particularmente importante na quimioterapia antimicrobiana, onde a atividade sinérgica das combinações de fármacos foi claramente demonstrada. Em quarto lugar, como numerosos agentes antineoplásicos possuem diferentes efeitos adversos que limitam a sua dose, é freqüentemente possível administrar cada fármaco na sua dose máxima tolerada, obtendo, assim, um aumento na morte celular global. Por fim, o conceito de quimioterapia de combinação está sendo redefinido com o desenvolvimento de novos tratamentos. No futuro, a imunoterapia, a terapia hormonal e a bioterapia irão se tornar cada vez mais integradas nos esquemas de quimioterapia de combinação (ver Cap. 53).

QUIMIOTERAPIA PROFILÁTICA

Na maioria dos casos, os agentes antimicrobianos e antineoplásicos são utilizados no tratamento da doença manifesta. Três classes de fármacos também podem ser utilizadas na prevenção de doenças (quimioprofilaxia) antes de uma possível exposição ou depois de uma exposição conhecida. O benefício potencial da quimioprofilaxia deve ser sempre avaliado em relação ao risco de criar patógenos ou células cancerosas resistentes a fármaco e ao potencial de toxicidade atribuível ao agente quimioprofilático. Com freqüência, utiliza-se a quimioprofilaxia antimicrobiana em pacientes de alto risco para prevenir infecções. Por exemplo, as pessoas que viajam para áreas infestadas com malária tomam agentes antimaláricos profiláticos, como a mefloquina (ver Cap. 35). A quimioprofilaxia também é utilizada em alguns tipos de cirurgia para prevenção de infecções da ferida. Os antibióticos costumam ser administrados de modo profilático durante procedimentos cirúrgicos passíveis de liberar bactérias no local da ferida, como ressecção do cólon. Os antibióticos também são administrados de modo profilático antes de procedimentos odontológicos em pacientes com alto risco de endocardite, visto que esses procedimentos podem provocar bacteremia transitória. Em certas situações, os pacientes imunocomprometidos recebem fármacos antibacterianos, antifúngicos, antivirais e/ou antiparasitários de modo profilático para prevenção de infecções oportunistas. Por exemplo, o **aciclovir** pode proteger pacientes imunocomprometidos previamente infectados contra a doença causada pela reativação do herpesvírus simples latente.

A quimioprofilaxia ou terapia preemptiva também pode ser utilizada em indivíduos sadios após exposição a determinados patógenos. A terapia profilática ministrada após exposição conhecida ou suspeita à gonorréia, sífilis, meningite bacteriana, HIV e outras infecções freqüentemente pode evitar a ocorrência de doença. O risco de soroconversão após uma única exposição à picada de agulha com sangue infectado por HIV varia de 0,1 a 4,5%, dependendo do tipo de exposição. Embora se disponha de dados limitados acerca da redução do risco obtida com a profilaxia, os Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendam um tratamento com esquema de dois ou três agentes anti-retrovirais após exposição (p. ex., **zidovudina** (AZT) e **lamivudina** (3TC) ou AZT, 3TC e **lopinavir/ritonavir**) durante 4 semanas. Foi também constatado que a zidovudina diminui a transmissão materna do HIV, constituindo uma quimioprofilaxia para o feto (ver Cap. 36).

INIBIDORES DO METABOLISMO DO FOLATO: EXEMPLOS DE ALVOS SELETIVOS E INTERAÇÕES SINÉRGICAS DE FÁRMACOS

O **ácido fólico** é uma vitamina que atua em diversas reações enzimáticas envolvendo a transferência de unidades de um carbono. Essas reações são essenciais para a biossíntese de precursores do DNA e do RNA, dos aminoácidos glicina, metionina e ácido glutâmico, o tRNA iniciador de formil-metionina e outros metabólitos essenciais. Em vista da importância do metabolismo do folato na bioquímica das células, não é surpreendente que a inibição da biossíntese de folato e a interferência no ciclo do folato tenham sido amplamente utilizadas no tratamento de infecções bacterianas, de infecções parasitárias e do câncer.

METABOLISMO DO FOLATO

A estrutura do ácido fólico contém três componentes químicos (Fig. 31.6A): um sistema de anel de pteridina, o **ácido para-aminobenzóico** (PABA), e o aminoácido glutamato. (Devido à sua capacidade de absorver a luz UV, o PABA é o ingredi-

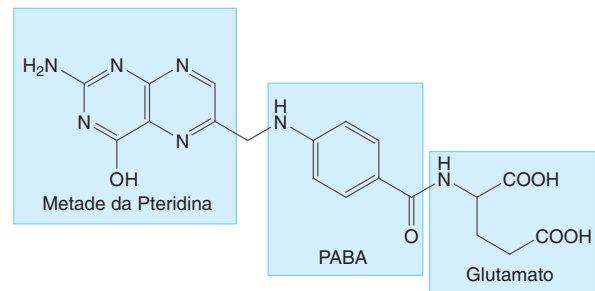
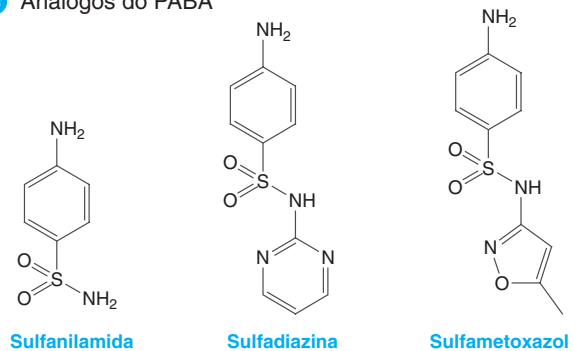
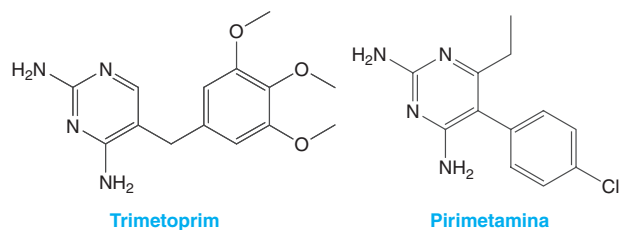
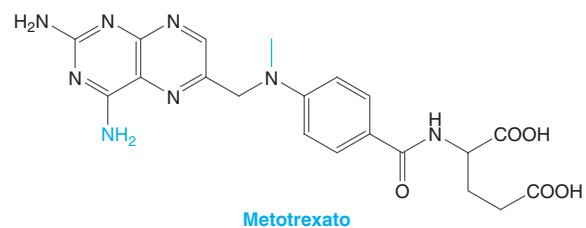



Fig. 31.6 Estruturas do ácido fólico, dos análogos do PABA (sulfonamidas) e dos análogos do folato (inibidores da diidrofolato redutase). A. O ácido fólico é formado pela condensação de pteridina, ácido para-aminobenzóico (PABA) e glutamato (ver Fig. 31.7). O folato é a forma desprotonada do ácido fólico. **B.** Os análogos do PABA (sulfonamidas) assemelham-se estruturalmente ao PABA. Esses fármacos inibem a diidropteroato sintase, a enzima que catalisa a formação do ácido diidropteróico a partir do PABA e da pteridina (ver Fig. 31.7). **C.** Os análogos do folato (inibidores da diidrofolato redutase) assemelham-se estruturalmente ao ácido fólico. Esses fármacos inibem a diidrofolato redutase, a enzima que converte o diidrofolato em tetraidrofolato.

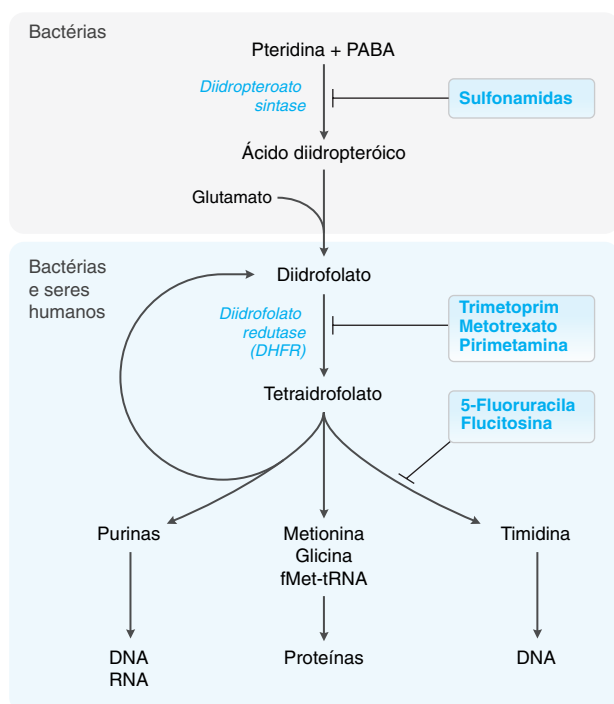



Fig. 31.7 Síntese e funções do folato. A síntese de folato começa com a formação do ácido diidropteróico a partir da pteridina e do ácido para-aminobenzóico (PABA). Essa reação é catalisada pela diidropteroato sintase. O glutamato e o ácido diidropteróico condensam-se para formar o diidrofolato (DHF). O DHF é reduzido a tetraidrofolato (THF) pela diidrofolato redutase. O THF e seus congêneres (*não indicados*) atuam como doadores de um carbono em numerosas reações necessárias para a formação do DNA, do RNA e das proteínas. Em cada uma dessas reações, o folato reduzido (*THF*) torna-se oxidado a DHF, e a seguir o THF deve ser regenerado através de redução pela DHFR. Os inibidores do metabolismo do folato atuam em três etapas na via do folato. As sulfonamidas inibem a diidropteroato sintase; o trimetoprim, o metotrexato e a pirimetamina inibem a DHFR; e a 5-fluoruracila (5-FU) e a flucitosina inibem a timidilato sintase (ver Fig. 37.4). Observe que as bactérias sintetizam folato *de novo* a partir da pteridina e do PABA, enquanto seres humanos necessitam de folato dietético.

ente ativo de numerosos filtros solares de uso tópico.) Nos seres humanos, o folato é uma vitamina essencial, que deve ser suprida em sua forma intacta na dieta. Por outro lado, nos organismos inferiores, o folato é sintetizado a partir de precursores, como mostra a Fig. 31.7.

Tanto o folato da dieta quanto o folato sintetizado a partir de precursores entram no ciclo do folato (Fig. 31.7). Nesse ciclo, o diidrofolato é reduzido à tetraidrofolato pela diidrofolato redutase (DHFR). A seguir, o tetraidrofolato participa das numerosas interconversões metabólicas que envolvem a transferência de um carbono. Por exemplo, os congêneres do tetraidrofolato são doadores essenciais de átomos de carbono na síntese do monofosfato de inosina (IMP) (levando ao monofosfato de adenosina [AMP] e monofosfato de guanosina [GMP]) e na conversão do monofosfato de desoxiuridina (dUMP) em monofosfato de desoxitimidina (ver Fig. 37.2). Em todas essas reações, os congêneres do tetraidrofolato doam um átomo de carbono e, no processo, são oxidados a diidrofolato. Para que ocorram ciclos adicionais de síntese de nucleotídios, o diidrofolato precisa ser reduzido à tetraidrofolato pela DHFR.

INIBIDORES DO METABOLISMO DO FOLATO

Os **antimetabólitos** podem ser divididos em inibidores do metabolismo do folato, inibidores do metabolismo das purinas, inibidores da ribonucleotídio redutase e análogos nucleotídicos que são incorporados no DNA. Neste capítulo, são apresentados os **inibidores do metabolismo do folato** para exemplificar a base dos alvos seletivos dos agentes antimicrobianos e antineoplásicos de acordo com a singularidade relativa do alvo do fármaco. (As outras classes de agentes antimetabólitos são discutidas no Cap. 37.) Conforme assinalado anteriormente, a seletividade pode assumir as seguintes formas: (1) uma via genética ou bioquímica que é exclusiva do patógeno ou da célula cancerosa; (2) uma estrutura (isoforma) de uma proteína que é exclusiva do patógeno ou da célula cancerosa; ou (3) uma necessidade metabólica peculiar do patógeno ou da célula cancerosa. Quando relevante, a discussão que se segue dará ênfase à base da seletividade de cada agente terapêutico.

Os inibidores do metabolismo do folato incluem inibidores da diidropteroato sintase e inibidores da diidrofolato redutase. Em ambos os casos, os fármacos que se assemelham estruturalmente ao substrato fisiológico da enzima atuam como inibidores enzimáticos.

Alvos Exclusivos de Fármacos: Antimicrobianos Inibidores da Diidropteroato Sintase

As bactérias são incapazes de obter o ácido fólico do meio ambiente e, portanto, precisam sintetizar vitamina *de novo* a partir do PABA, da pteridina e do glutamato (Fig. 31.7). Em contrapartida, as células de mamíferos utilizam receptores e carreadores de folato na membrana plasmática para adquirir a vitamina intacta. Essa diferença metabólica fundamental entre patógenos e células do hospedeiro faz com que a diidropteroato sintase seja um alvo ideal para terapia antibacteriana. As **sulfas**, como o **sulfametoxazol** e a **sulfadiazina**, são análogos do PABA que inibem competitivamente a diidropteroato sintase, impedindo assim a síntese de ácido fólico nas bactérias. Por sua vez, a ausência de ácido fólico impede a síntese bacteriana de purinas, pirimidinas e alguns aminoácidos, resultando finalmente na interrupção do crescimento bacteriano. As sulfas são agentes bacteriostáticos, uma vez que impedem o crescimento bacteriano, mas não matam as bactérias. Existem duas classes estruturais de sulfas: as sulfonamidas e as sulfonas.

Sulfonamidas e Sulfonas

Conforme demonstrado no caso de Hildegard Domagk, as **sulfonamidas** foram os primeiros agentes modernos a serem empregados no tratamento das infecções bacterianas (o prontosil é um precursor das sulfonamidas). A Fig. 31.6 mostra a semelhança estrutural entre o PABA e os análogos de sulfonamidas, a **sulfanilamida**, a **sulfadiazina** e o **sulfametoxazol**. As sulfonamidas são fármacos altamente seletivos, visto que o crescimento das bactérias exige a atividade da enzima que é inibida pelas sulfonamidas, enquanto as células dos mamíferos não expressam essa enzima. Por conseguinte, as células dos mamíferos não são afetadas pelas sulfonamidas, e esses fármacos são relativamente desprovidos de efeitos adversos (exceto no caso especial dos recém-nascidos, conforme assinalado adiante).

Apesar da notável seletividade das sulfonamidas, o desenvolvimento de resistência a esses fármacos levou a uma redução de seu uso. Pode ocorrer desenvolvimento de resistência às sulfonamidas devido: (1) à superprodução do substrato endógeno, o PABA, pelas bactérias expostas às sulfonamidas; (2) a uma mutação no sítio de ligação do PABA na diidropteroato sintase, resultando em diminuição da afinidade da enzima pelas

sulfonamidas; ou (3) a uma diminuição da permeabilidade da membrana bacteriana às sulfonamidas. Alguns estreptococos resistentes produzem níveis de PABA que são 70 vezes maiores do que o valor normal. A diminuição da permeabilidade da membrana às sulfonamidas pode ser obtida através de transferência bacteriana de um plasmídio de resistência.

Devido à elevada incidência de resistência às sulfonamidas na população bacteriana, esses fármacos geralmente são administrados como agentes isolados. Com efeito, costumam ser administrados em associação com um agente sinérgico, como o **trimetoprim** ou a **pirimetamina**, conforme discutido adiante.

As sulfonamidas competem com a bilirrubina pelos sítios de ligação na albumina sérica e podem causar *kernicterus* nos recém-nascidos. O ***kernicterus***, uma afecção caracterizada por acentuada elevação das concentrações da bilirrubina não-conjugada (livre) no sangue de recém-nascidos, pode resultar em lesão cerebral grave. Por esse motivo, os recém-nascidos não devem ser tratados com sulfonamidas.

A **dapsona**, um membro da classe das **sulfonas** dos inibidores da diidropteroato sintase, é utilizada no tratamento da hanseníase e da pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Como o mecanismo de ação da dapsona é igual ao das sulfonamidas, a dapsona e o trimetoprim ou a pirimetamina também podem ser utilizados como combinação sinérgica de fármacos (ver discussão adiante). Um efeito adverso relativamente comum da dapsona consiste no desenvolvimento de **metemoglobinemia** após a sua administração em cerca de 5% dos pacientes. Tipicamente, os pacientes suscetíveis apresentam deficiência da enzima eritrocitária, a glicose-6-fosfato desidrogenase, que está envolvida na destoxificação de agentes oxidantes endógenos e exógenos (como a dapsona).

Inibição Seletiva de Alvos Semelhantes: Antimicrobianos Inibidores da Diidrofolato Redutase

A diidrofolato redutase (DHFR) é a enzima que reduz o diidrofolato (DHF) a tetraidrofolato (THF). Diversos fármacos, incluindo o **trimetoprim**, a **pirimetamina** e o **metotrexato,** são análogos do folato que inibem competitivamente a DHFR e que impedem a regeneração do THF a partir do DHF (Figs. 31.6 e 31.7). Através dessa ação, esses fármacos impedem a síntese de nucleotídios e purina, bem como a metilação do dUMP a dTMP (ver anteriormente). A inibição farmacológica da DHFR é utilizada tanto no tratamento de infecções quanto na quimioterapia do câncer.

Foram desenvolvidos muitos inibidores da DHFR. Como mostra o Quadro 31.3, o **metotrexato** é um inibidor potente (subnanomolar) da DHFR, apesar de exibir pouca seletividade entre as isoformas da enzima nos mamíferos, nas bactérias e nos protozoários. Em contrapartida, os inibidores com estruturas mais divergentes que a do folato, como o **trimetoprim** e a **pirimetamina** (ver Fig. 31.6), exibem considerável seletividade de inibição da DHFR entre as diversas isoformas da enzima. Por conseguinte, o trimetoprim é um agente antibacteriano potente e seletivo, enquanto a pirimetamina é um fármaco antimalárico potente e seletivo.

Por que o trimetoprim e a pirimetamina são, cada um, seletivos para determinada isoforma da DHFR, enquanto isso não ocorre com o metotrexato? As seqüências de aminoácidos da DHFR de muitas espécies foram determinadas, e essas seqüências variam acentuadamente entre bactérias, protozoários e seres humanos. Em contrapartida, os substratos da DHFR, o diidrofolato e o NADPH, não se modificaram com a evolução. Todavia, todas as diversas isoformas da enzima podem catalisar eficientemente a redução do DHF a THF. (Foram feitas observações semelhantes para muitas enzimas, incluindo enzimas glicolíticas.) Isso significa que existem muitas maneiras de codificar uma proteína contendo os sítios de ligação e a flexibilidade conformacional necessária para a catálise. Por conseguinte, a base da seletividade deve residir em diferenças na estrutura da enzima que são, *grosso modo*, irrelevantes para a ligação dos substratos naturais, mas que desempenham um papel importante na ligação dos análogos (fármacos). Correspondentemente, a semelhança estrutural muito estreita entre o metotrexato (MTX) e o substrato normal diidrofolato (ver Fig. 31.6) pode explicar por que o MTX exibe pouca seletividade para isoformas da DHFR numa ampla variedade de espécies, enquanto as estruturas mais divergentes do trimetoprim e da pirimetamina estão associadas a uma maior seletividade de ligação e inibição das isoformas. A melhor compreensão da base molecular da inibição da DHFR poderá levar ao desenvolvimento de fármacos ainda mais seletivos (ver Boxe 31.1).

QUADRO 31.3 Valores de IC_{50} de Três Inibidores da Diidrofolato Redutase

	ISOFORMA DA DHFR		
INIBIDOR DA DHFR	**DHFR DE *E. coli***	**DHFR DE PLASMÓDIO**	**DHFR DE MAMÍFEROS**
Trimetoprim	7	1.800	350.000
Pirimetamina	2.500	0,5	1.800
Metotrexato	0,1	0,7	0,2

Todos os valores são expressos em unidades nM (10^{-9} M). O trimetoprim e a pirimetamina são inibidores seletivos das isoformas da DHFR de *E. coli* e *Plasmodium* sp., respectivamente. Em contrapartida, o metotrexato é um inibidor não-seletivo de todas as três isoformas da DHFR. DHFR, diidrofolato redutase. IC_{50}, concentração necessária para 50% de inibição da enzima.

Trimetoprim

O **trimetoprim** é um análogo do folato que inibe seletivamente a DHFR bacteriana (Fig. 31.6C; Quadro 31.3), impedindo, assim, a conversão do DHF em THF. A exemplo das sulfonamidas, o trimetoprim é bacteriostático. Como o trimetoprim é excretado de modo inalterado na urina, pode ser utilizado como único agente no tratamento das infecções não-complicadas do trato urinário. Entretanto, para a maioria das infecções, o trimetoprim é utilizado em associação com o sulfametoxazol. O fundamento racional dessa quimioterapia antibacteriana de combinação é descrito adiante.

Pirimetamina

A **pirimetamina** é um análogo do folato que inibe seletivamente a DHFR dos parasitas (Fig. 31.6C; Quadro 31.3). Na atualidade, a pirimetamina é o único agente quimioterápico efetivo contra a toxoplasmose; para essa indicação, é tipicamente administrada em associação com sulfadiazina. A pirimetamina também tem sido utilizada no tratamento da malária, embora a ocorrência de resistência disseminada tenha limitado a sua eficiência nesses últimos anos. Uma discussão mais pormenorizada das aplicações terapêuticas da pirimetamina e da sulfadiazina pode ser encontrada no Cap. 35.

Alvos Comuns: Antineoplásicos Inibidores da Diidrofolato Redutase

Metotrexato

Conforme descrito anteriormente, o **metotrexato (MTX)** é um análogo do folato que inibe reversivelmente a DHFR. Nas células de mamíferos, a inibição da DHFR provoca um déficit crítico nos suprimentos intracelulares de tetraidrofolato, resultando na interrupção da síntese *de novo* de purina e de timidilato e, portanto, em parada na síntese de DNA e de RNA. Devido à interrupção na síntese de DNA, as células dos mamíferos tratadas com metotrexato são detidas na fase S do ciclo celular.

Acredita-se que a seletividade relativa do metotrexato para as células cancerosas, em comparação com as células normais, se deva ao fato de que as células cancerosas em rápido crescimento têm uma necessidade aumentada dos vários compostos que dependem de intermediários do folato, particularmente aqueles necessários (como purinas e timidilato) para a síntese de DNA. Além disso, as células malignas podem ser mais suscetíveis do que as células normais aos efeitos do MTX na indução da apoptose (ver discussão adiante). O uso do MTX em altas doses na quimioterapia do câncer foi ampliado pela aplicação do **ácido folínico como resgate**. Nessa técnica, administra-se ácido folínico (N-5 formiltetraidrofolato, também denominado **leucovorin**) ao paciente várias horas após uma dose de metotrexato que, de outro modo, seria letal. O fundamento lógico dessa técnica é que as células malignas são destruídas seletivamente, enquanto as células normais são "resgatadas" pelo ácido folínico. A explicação molecular para a eficiência do resgate com ácido folínico ainda não está bem clara. Uma hipótese formulada sugere que as células normais (não-malignas) são capazes de concentrar o ácido folínico (e, portanto, de se proteger dos efeitos do MTX), enquanto as células malignas apresentam uma taxa reduzida de transporte do ácido folínico (e, portanto, são preferencialmente lesadas por altas doses de MTX). Outra hipótese aventada sugere que o MTX em altas doses induz a apoptose das células malignas, porém uma parada do ciclo celular nas células normais; em seguida, as células normais são capazes de utilizar o ácido folínico para continuar o seu crescimento e divisão, enquanto as células malignas já estão condicionadas a sofrer morte celular programada.

O MTX é utilizado no tratamento de numerosos tipos de tumores, incluindo carcinomas de mama, pulmão, cabeça e pescoço, leucemia linfoblástica aguda e coriocarcinoma. O MTX também pode ser utilizado no tratamento da psoríase, de certas doenças auto-imunes e do estágio inicial da gravidez ectópica. A toxicidade do metotrexato manifesta-se primariamente nas células do hospedeiro que sofrem rápida divisão, causando lesão da mucosa gastrintestinal e da medula óssea. Em geral, esses efeitos são reversíveis após a suspensão da terapia. O MTX é extremamente tóxico para o feto, visto que o ácido fólico é essencial para a diferenciação apropriada das células fetais e para o fechamento do tubo neural. Recentemente, o MTX foi objeto de estudos clínicos como agente indutor de aborto, isoladamente ou em associação com o análogo da prostaglandina, o **misoprostol**.

Sinergismo dos Inibidores da DHFR e Sulfonamidas

Tanto o trimetoprim quanto a pirimetamina podem ser utilizados em associação com sulfonamidas para bloquear as etapas seqüenciais na via de biossíntese que leva ao tetraidrofolato (Fig. 31.7). Esse tipo de quimioterapia de combinação, denominado **bloqueio seqüencial**, tem sido efetivo no tratamento de infecções parasitárias (pirimetamina e sulfadiazina) e infecções bacterianas (trimetoprim e sulfametoxazol). Uma base racional para o uso de um inibidor da DHFR em associação com uma sulfa consiste na acentuada interação sinérgica observada entre essas duas classes de fármacos (ver Cap. 39). A sulfonamida diminui a concentração intracelular de diidrofolato, o que aumenta a eficiência do inibidor da DHFR, que compete com o diidrofolato pela sua ligação à enzima. A combinação de sulfa/inibidor da DHFR também pode ser efetiva no tratamento de infecções por cepas de bactérias e parasitas que exibem resistência à monoterapia com inibidor da DHFR. Tipicamente, esse fenótipo de resistência a fármaco deve-se à expressão de uma DHFR estruturalmente alterada, que exibe menor afinidade pelo inibidor. O problema para as bactérias ou os parasitas é que a DHFR alterada também possui menor afinidade pelo ligante natural diidrofolato. Nessas cepas, o tratamento com sulfonamida pode diminuir a concentração intracelular de diidrofolato até o ponto em que a DHFR alterada não é mais capaz de suprir as necessidades metabólicas da célula.

Outra base racional importante para o uso de uma combinação como trimetoprim/sulfametoxazol é a de que a resistência ao trimetoprim ou ao sulfametoxazol como única medicação desenvolve-se com bastante rapidez, enquanto a resistência à combinação desses dois fármacos desenvolve-se muito mais lentamente. Como os dois fármacos atuam sobre enzimas diferentes, seria necessária a ocorrência simultânea de duas mutações diferentes para que as bactérias pudessem desenvolver resistência à combinação desses dois fármacos. Em comparação com a taxa de desenvolvimento de uma única mutação, a probabilidade de ocorrência simultânea de duas mutações é muito mais baixa (ver Cap. 39).

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Muitos dos princípios subjacentes ao tratamento farmacológico das doenças microbianas e do câncer são semelhantes. Os tratamentos farmacológicos da infecção e do câncer baseiam-se na inibição seletiva do patógeno ou da célula cancerosa para impedir o seu crescimento ou sobrevida, com ocorrência mínima de efeitos adversos passíveis de interferir na função da célula hospedeira. A inibição seletiva de um alvo singular, como a parede celular bacteriana, constitui a abordagem ideal. Com freqüência, devem-se utilizar terapias menos seletivas, cujos alvos consistem em moléculas ou vias semelhantes ou até mesmo idênticas entre o patógeno ou a célula cancerosa do hospedeiro. Até mesmo os fármacos altamente seletivos dirigidos contra um alvo totalmente exclusivo podem tornar-se inefetivos se o micróbio ou a célula cancerosa sofrer mutação, tornando-se resistente. Tanto os micróbios quanto as células cancerosas crescem rapidamente, com o potencial de desenvolver ou adquirir mutações que conferem resistência. Os médicos procuram evitar o desenvolvimento de resistência ao instituir o tratamento precocemente, utilizando doses máximas toleradas e administrando múltiplos fármacos em associação. Todavia, apesar dessas estratégias, a resistência tornou-se um grande obstáculo ao sucesso do tratamento. Com a aquisição de maiores conhecimentos sobre a biologia dos micróbios e as células cancerosas e a descoberta de alvos mais singulares, espera-se que os tratamentos irão se tornar mais seletivos, menos tóxicos e com menos tendência a induzir o desenvolvimento de resistência a fármaco.

Leituras Sugeridas

American Cancer Society Statistics. Available at http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp. (*Fonte das estatísticas de câncer apresentadas neste capítulo*.)

Antimicrobial Resistance Prevention Initiative: proceedings of an expert panel on resistance. *Am J Med* 2006;119(6 Suppl 1): S1–S76. (*Série de sete artigos e discussão do estado atual e dos mecanismos de resistência aos agentes antimicrobianos*.)

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Inc.; 2004. (*Obra feita por especialistas no manejo clínico das moléstias infecciosas*.)

Moscow J, Morrow CS, Cowan KH. Drug resistance and its clinical circumvention. In: Kufe DW, Bast RC Jr, Hait W, et al, eds. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 7th ed. Hamilton (Canada): BC Decker and American Association for Cancer Research; 2005. (*Discussão dos mecanismos de resistência aos agentes antineoplásicos*.)

Okeke IN, Laxminarayan R, Bhutta ZA, et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. *Lancet Infect Dis* 2005;5:481–493. (*Documentação do aumento da resistência aos agentes antimicrobianos em países em desenvolvimento*.)

Walsh CT. *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance*. Washington, DC: ASM Press; 2003. (*Revisão das bases estruturais e químicas da resistência à medicação*.)

WHO Statistical Information System. Available at http://www.who.int/whosis/. (*Fonte das estatísticas de saúde mundial apresentadas neste capítulo*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 31 Princípios de Farmacologia Antimicrobiana e Antineoplásica

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES ANTIMICROBIANOS DA DIIDROPTEROATO SINTASE *Mecanismo — Análogos do PABA que inibem competitivamente a diidropteroato sintase microbiana e que, portanto, impedem a síntese de ácido fólico*				
Sulfonamidas: **Sulfanilamida** **Sulfadiazina** **Sulfametoxazol** **Sulfadoxina (Ver Capítulo 35)** **Sulfaleno (Ver Capítulo 35)**	Infecções vaginais suscetíveis (sulfanilamida) Toxoplasmose (sulfadiazina) Pneumonia por *Pneumocystis carinii*, shigelose, diarréia do viajante, infecção do trato urinário, granuloma inguinal, otite média aguda (sulfametoxazol/trimetoprim)	*Kernicterus em recém-nascidos, cristalúria, síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitose, anemia aplásica, insuficiência hepática* Distúrbio gastrintestinal, exantema	Lactentes com menos de 2 meses de idade Mulheres grávidas a termo Aleitamento Anemia megaloblástica devido à deficiência de folato	Devido à elevada incidência de resistência às sulfonamidas, esses fármacos são comumente administrados em associação com um fármaco sinérgico, como trimetoprim ou pirimetamina As sulfonamidas competem com a bilirrubina pelos sítios de ligação na albumina sérica e podem causar *kernicterus* em recém-nascidos Evitar a co-administração com PABA, que é o substrato natural da diidropteroato sintase
Sulfonas: **Dapsona**	Hanseníase Dermatite herpetiforme Pneumonia por *Pneumocystis carinii*	*Anemia hemolítica, metemoglobinemia, necrólise epidérmica tóxica, eritema nodoso, pancreatite, hepatite tóxica, neuropatia periférica* Dor abdominal	Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)	Dapsona e trimetoprim ou pirimetamina podem ser utilizados como associação sinérgica de fármacos Os pacientes suscetíveis a anemia hemolítica e metemoglobinemia tipicamente apresentam deficiência da enzima eritrocitária G6PD
INIBIDORES ANTIMICROBIANOS DA DIIDROFOLATO REDUTASE *Mecanismo — Análogos do folato que inibem competitivamente a diidrofolato redutase (DHFR) microbiana e que, portanto, impedem a regeneração do tetraidrofolato a partir do diidrofolato*				
Trimetoprim	Infecção do trato urinário Ver acima para aplicações da terapia de combinação com o sulfametoxazol/trimetoprim	*Síndrome de Stevens-Johnson, leucopenia, anemia megaloblástica* Exantema, prurido	Anemia megaloblástica devido à deficiência de folato	Inibe seletivamente a DHFR bacteriana O trimetoprim é bacteriostático e pode ser utilizado como único agente no tratamento da infecção não-complicada do trato urinário Tipicamente utilizado em associação com sulfametoxazol
Pirimetamina	Toxoplasmose Malária	*Síndrome de Stevens-Johnson, leucopenia, anemia megaloblástica* Exantema	Anemia megaloblástica devido à deficiência de folato	Inibe seletivamente a DHFR dos parasitas Tipicamente utilizada em combinação com sulfadiazina no tratamento da toxoplasmose O ácido fólico pode interferir na eficácia da pirimetamina
INIBIDOR ANTINEOPLÁSICO DA DIIDROFOLATO REDUTASE *Mecanismo — Análogo do folato que inibe competitivamente a DHFR dos mamíferos e que, portanto, impede a regeneração do tetraidrofolato a partir do diidrofolato*				
Metotrexato	Muitos tipos de tumores, incluindo carcinomas de mama, pulmão, cabeça e pescoço; leucemia linfoblástica aguda; coriocarcinoma Doenças auto-imunes, incluindo psoríase, artrite reumatóide Estágio inicial da gravidez ectópica	*Mielossupressão, insuficiência hepática, hemorragia gastrintestinal, inflamação das membranas mucosas, cirrose hepática, doença renal, doença pulmonar intersticial, hiperuricemia* Distúrbio gastrintestinal, estomatite, alopecia, fotossensibilidade, exantema	Gravidez Aleitamento Pacientes com psoríase/artrite reumatóide que também apresentam alcoolismo, hepatopatia alcoólica, doença hepática crônica, discrasia sangüínea preexistente ou evidências laboratoriais de síndrome de imunodeficiência	O uso do metotrexato em altas doses na quimioterapia do câncer foi ampliado pela aplicação do ácido folínico como resgate A toxicidade do metotrexato para a mucosa gastrintestinal e a medula óssea é geralmente reversível após interrupção da terapia Extremamente tóxico para o feto, visto que o ácido fólico é essencial para a diferenciação das células fetais e para o fechamento do tubo neural Em fase de investigação como agente indutor de aborto, isoladamente ou em associação com o análogo da prostaglandina, misoprostol Evitar a co-administração de vacina contra poliomielite em pacientes imunossuprimidos em uso de metotrexato como componente da quimioterapia Evitar o consumo concomitante de álcool Utilizar cautela extrema com a co-administração de naproxeno e de fenilbutazona, devido a relatos de casos esporádicos de morte A co-administração com trimetoprim pode resultar em grave toxicidade do metotrexato A absorção oral do metotrexato pode ser diminuída em até 50% em pacientes em uso de misturas de antibióticos orais contendo paromomicina, neomicina, nistatina e vancomicina

32

Farmacologia das Infecções Bacterianas: Replicação, Transcrição e Tradução do DNA

Marvin Ryou e Donald M. Coen

Introdução
Caso
Bioquímica da Replicação, Transcrição e Tradução do DNA Procariótico
Estrutura do DNA
Replicação e Segregação do DNA e Topoisomerases
Transcrição Bacteriana
Síntese de Proteínas Bacterianas
Classes e Agentes Farmacológicos
Inibidores das Topoisomerases: Quinolonas
Inibidores da Transcrição: Derivados da Rifamicina
Inibidores da Tradução
Agentes Antimicrobianos Dirigidos Contra a Subunidade Ribossômica 30S
Agentes Antimicrobianos Dirigidos Contra a Subunidade Ribossômica 50S
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

As diferenças bioquímicas fundamentais observadas entre as bactérias e os seres humanos são exploradas no desenvolvimento e uso clínico de antibióticos. Os processos do dogma central — replicação, transcrição e tradução do DNA — compartilham muitas semelhanças entre bactérias e seres humanos. Entretanto, existem diferenças importantes na bioquímica dos processos do dogma central dos procariotas (i. é, bactérias), em comparação com aqueles dos eucariotas (i. é, seres humanos). Três dessas diferenças são utilizadas como alvos pelos agentes quimioterápicos antibacterianos: (1) as *topoisomerases*, que regulam o superenrolamento do DNA e medeiam a segregação das fitas replicadas de DNA; (2) as *RNA polimerases*, que transcrevem o DNA em RNA; e (3) os *ribossomos*, que traduzem o RNA mensageiro (mRNA) em proteína.

Os antibióticos quinolonas são agentes de amplo espectro; não apenas inibem certas topoisomerases, como também convertem essas enzimas em agentes que provocam lesão do DNA. Os derivados da rifamicina ligam-se à RNA polimerase bacteriana e a inibem. (Um desses derivados, a rifampicina, constitui a base do tratamento da tuberculose.) Diversos fármacos ligam-se aos ribossomos bacterianos, inibindo a síntese de proteína. Especificamente, os aminoglicosídios, as tetraciclinas e as espectinomicinas ligam-se à subunidade ribossomal 30S, enquanto os macrolídios, o cloranfenicol, as lincosamidas, as estreptograminas e as oxazolidinonas têm como alvo a subunidade ribossomal 50S. Em geral, esses inibidores da síntese de proteínas atuam sobre microrganismos tanto Gram-positivos quanto Gram-negativos e, portanto, têm ampla aplicação clínica (ver Cap. 33 para uma discussão das bactérias Gram-positivas e Gram-negativas). Este capítulo procede a uma revisão sucinta da bioquímica dos processos do dogma central nos procariotas e analisa certas diferenças relevantes entre esses processos nos procariotas e eucariotas. A partir dessa base, o capítulo discute os mecanismos pelos quais os inibidores farmacológicos interrompem a replicação, a transcrição e a tradução do DNA bacteriano.

■ Caso

Verão de 1976. Os participantes de uma convenção dos Legionários Americanos, em Philadelphia, ficam gravemente doentes com um tipo misterioso de pneumonia. O surto ocorre no Bellevue Stratford Hotel, onde 150 hóspedes e 32 visitantes contraem a "doença dos Legionários". A doença leva 29 vítimas à morte. As colorações convencionais para escarro, as culturas e até mesmo as amostras de necropsia não revelam nenhum patógeno consistente. O terror de uma doença epidêmica desconhecida espalha rumores e relatos inéditos de gases venenosos, suprimentos contaminados de água, terrorismo e vírus mortíferos.

Vários meses depois, equipes de pesquisa laboratoriais e de campo dos Centers for Disease Control and Prevention (Centros para Controle de Doença e Prevenção) (CDC) identificam a bactéria Gram-negativa aeróbica causal e a denominam ***Legionella pneumophila***. Observa-se que os casos tratados com eritromicina e tetraciclina apresentam melhores desfechos do que aqueles tratados com outros fármacos. Hoje em dia, a eritromicina e outros macrolídios, a claritromicina e a azitromicina, são freqüentemente utilizados no tratamento da doença dos Legionários, bem como

no tratamento de muitas infecções por clamídias, estreptococos e estafilococos.

QUESTÕES

- **1.** Quais as etapas no processo de tradução que são bloqueadas pelas tetraciclinas e pelos macrolídios?
- **2.** Como as bactérias desenvolvem resistência a esses fármacos e a outros inibidores da transcrição e tradução?
- **3.** Por que os macrolídios são bacteriostáticos, enquanto alguns antibióticos, como as quinolonas e os aminoglicosídios, são bactericidas?
- **4.** Por que os macrolídios constituem um tratamento efetivo na doença dos Legionários?

BIOQUÍMICA DA REPLICAÇÃO, TRANSCRIÇÃO E TRADUÇÃO DO DNA PROCARIÓTICO

O dogma central da biologia molecular começa com a estrutura do DNA, a macromolécula que transporta a informação genética. Para transmitir toda a informação genética de uma célula para duas células-filhas, o DNA parental precisa ser copiado em sua totalidade (replicação), e as duas cópias resultantes devem ser segregadas — uma cópia para cada célula-filha. Para expressar os genes que se encontram no DNA, essas porções específicas do DNA são copiadas (transcrição) em RNA. A seguir, ocorre leitura de alguns RNA (mRNA) (tradução) pela maquinaria de síntese protéica para a produção de proteínas. Outros RNA, como o RNA de transferência (tRNA) e o RNA ribossomal (rRNA), desempenham funções complexas, que são essenciais à síntese de proteínas. A discussão que se segue sobre esses processos procarióticos é simplificada para ressaltar as etapas que são inibidas pelos antibióticos.

ESTRUTURA DO DNA

O DNA é constituído de duas fitas de desoxirribonucleotídios polimerizados que se enrolam um ao redor do outro em uma conformação de "dupla hélice". O grupo 5′-hidroxila de cada anel desoxirribose do nucleotídio liga-se, através de um grupo fosfato, ao grupo 3′-hidroxila do nucleotídio seguinte, formando, assim, o arcabouço fosfodiéster de cada lado da "escada" dupla helicoidal (Figs. 32.1 e 32.2). As purinas **adenina** (*A*) e **guanina** (*G*) e as pirimidinas **timina** (*T*) e **citosina** (*C*), que estão ligadas de modo covalente ao anel de desoxirribose, associam-se entre si (*A* com *T*, *G* com *C*) através de pontes de hidrogênio, formando os "degraus" da escada (Fig. 32.2). É a seqüência linear de bases que codifica a informação genética de uma célula. O Cap. 37 procede a uma revisão do processo de síntese dos precursores nucleotídicos dessas bases. A estrutura do DNA é essencialmente a mesma nos procariotas e nos eucariotas. Todavia, os cromossomos procarióticos consistem, habitualmente, em DNA circular, enquanto os cromossomos eucarióticos, incluindo os dos seres humanos, consistem em moléculas lineares.

REPLICAÇÃO E SEGREGAÇÃO DO DNA E TOPOISOMERASES

A replicação exata e a segregação do DNA bacteriano para as células-filhas envolvem numerosas etapas, muitas das quais

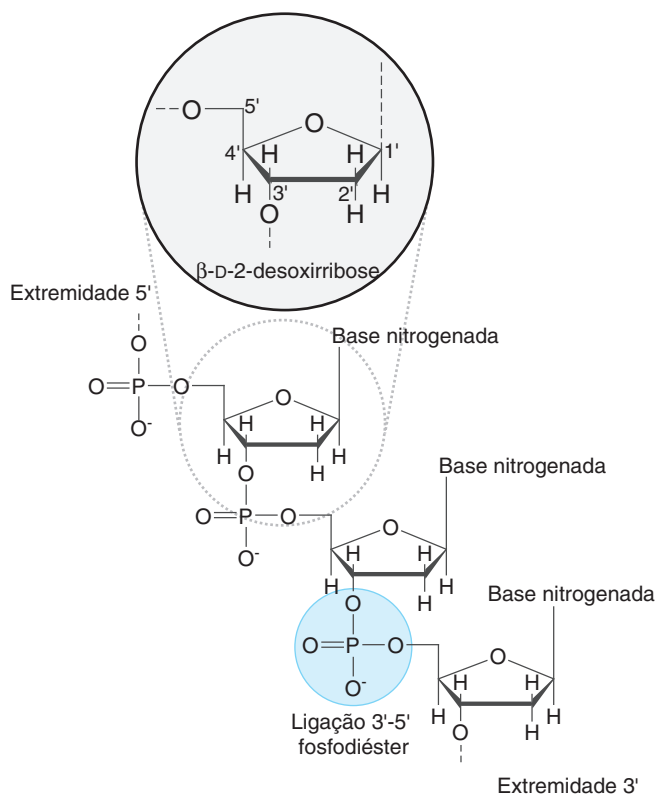



Fig. 32.1 Estrutura do arcabouço do DNA. O DNA é um polímero de nucleotídios em que uma ligação fosfodiéster une os açúcares 2′desoxirribose de cada nucleotídio vizinho. A ligação fosfodiéster liga 3′-OH de uma desoxirribose a 5′-OH da desoxirribose seguinte, formando, assim, o arcabouço da fita de DNA.

podem constituir alvos apropriados para agentes antibacterianos. Até o momento, as enzimas nesse processo que têm sido utilizadas como alvo com maior sucesso são as **topoisomerases**. Essas enzimas desempenham diversas funções durante a replicação e a segregação do DNA.

Durante a replicação do DNA, as fitas complementares de DNA são sintetizadas de modo bidirecional, formando as denominadas duas forquilhas de replicação. Para iniciar esse processo, as duas fitas de DNA que compõem a dupla hélice devem se desenrolar e se separar. Ao fazê-lo, as fitas de DNA formam "**superenrolamentos**", em que o polímero helicoidal sofre superenrolamento à medida que gira na mesma direção da volta da hélice. (Esse processo assemelha-se ao que ocorre com os fios de telefone durante o seu uso.) Os superenrolamentos aumentam a tensão nas fitas de DNA e, portanto, interferem no desenrolamento adicional. Na ausência de um processo para aliviar a tensão criada pelos superenrolamentos, todo o cromossomo deveria girar; esse processo seria complexo e iria consumir energia, podendo emaranhar toda a molécula.

Quando a replicação do DNA é concluída, as duas cópias filhas de DNA enrolam-se uma em torno da outra. Nas bactérias, como os cromossomos são circulares, as cópias filhas enlaçadas formam anéis entrelaçados (catenanos). Esses anéis entrelaçados devem ser separados (resolvidos) antes de sua segregação para as células-filhas.

As topoisomerases desempenham ambas as funções — remoção do excesso de superenrolamento do DNA durante a sua replicação e separação do DNA filho entrelaçado. *As topoisomerases catalisam essas atividades através de ruptura,*

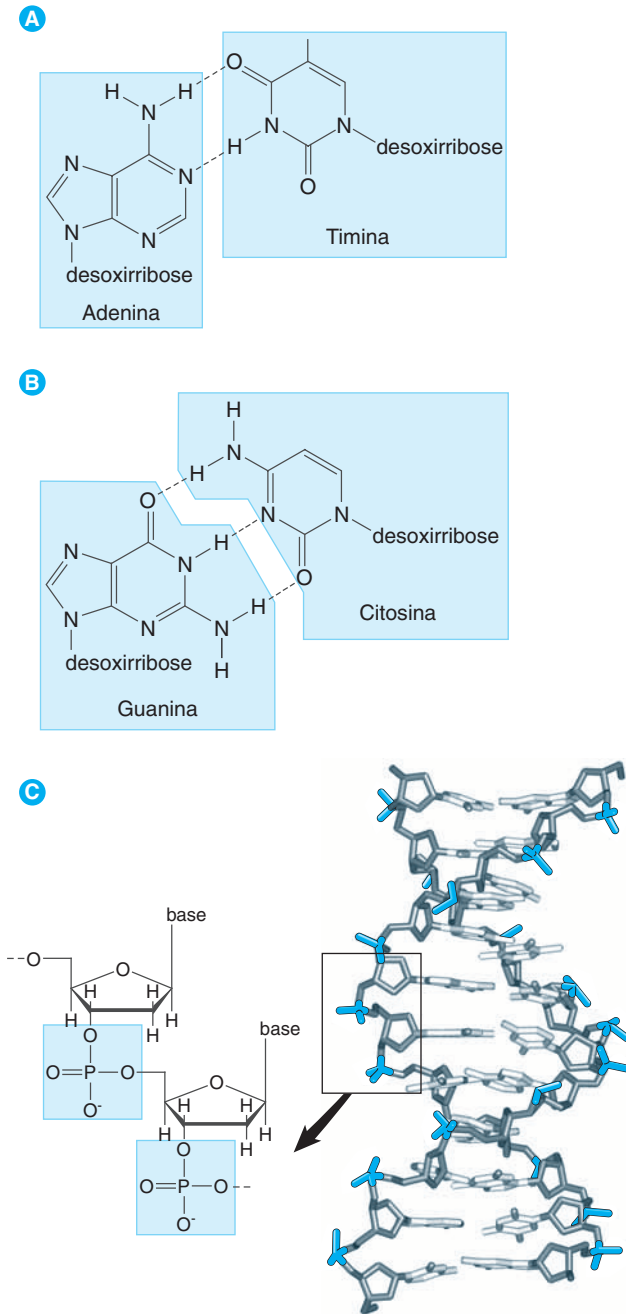



Fig. 32.2 Pontes de hidrogênio entre fitas de DNA. A e **B.** As *linhas tracejadas* indicam pontes de hidrogênio entre bases complementares em fitas de DNA opostas. A adenina (*A*) e a timina (*T*) formam duas pontes de hidrogênio, enquanto a guanina (*G*) e a citosina (*C*) formam três pontes de hidrogênio. **C.** Esses pares de bases A–T e G–C formam os "degraus da escada" de dupla hélice do DNA. Observe que os componentes de desoxirribose e as ligações fosfodiéster estão localizados fora da dupla hélice de DNA, enquanto as bases purinas e pirimidinas encontram-se no centro da molécula de DNA.

rotação e religação das fitas de DNA. Existem dois tipos de topoisomerases. As **topoisomerases tipo I** formam e reúnem quebras de fita simples no DNA, diminuindo o superenrolamento positivo (Fig. 32.3). As **topoisomerases tipo II** executam essas funções de nuclease e ligase em ambas as fitas de DNA (Fig. 32.4). Ambos os tipos de topoisomerases podem remover o excesso de superenrolamento do DNA durante a sua replicação. Entretanto, apenas as topoisomerases tipo II podem resolver as cópias entrelaçadas de DNA de fita dupla para permitir a segregação do DNA nas células-filhas. As enzimas do tipo II são mais complexas e mais versáteis do que as topoisomerases do tipo I, e a enzima do tipo II é utilizada como alvo molecular mais freqüente para agentes quimioterápicos.

O mecanismo de ação da topoisomerase tipo II ocorre em duas etapas. Em primeiro lugar, a enzima liga-se a um segmento de DNA e forma ligações covalentes com fosfatos de cada fita, cortando, assim, ambas as fitas. Em segundo lugar, a enzima produz estiramento do DNA da mesma molécula para passar através da quebra, aliviando o superenrolamento (Fig. 32.4). Essa passagem de DNA de fita dupla através de uma quebra de fita dupla é que permite a separação das cópias entrelaçadas de DNA após a replicação e, portanto, a segregação do DNA nas células-filhas.

Existem duas topoisomerases do tipo II bacterianas principais. A primeira a ser identificada, a **DNA girase**, é uma topoisomerase tipo II bacteriana que é incomum pela sua capacidade de introduzir superenrolamentos negativos antes da separação das fitas de DNA, neutralizando, assim, os superenrolamentos positivos que se formam à medida que as fitas se desenrolam. A segunda topoisomerase tipo II principal é a **topoisomerase IV**. A DNA girase é particularmente crucial para a segregação em algumas bactérias, enquanto a topoisomerase IV é a enzima crítica em outras bactérias.

Como o superenrolamento é importante tanto para a transcrição quanto para a segregação, as topoisomerases também influenciam esse processo do dogma central. Em virtude de suas múltiplas funções, as topoisomerases estão habitualmente envolvidas com o DNA, e esse aspecto é importante para o seu papel como alvo de fármacos. Essas enzimas não apenas são importantes como alvos de agentes antibacterianos, mas também como alvos para a quimioterapia do câncer (ver Cap. 37).

TRANSCRIÇÃO BACTERIANA

A expressão gênica começa com uma transcrição, que envolve a síntese de transcritos de RNA de fitas simples a partir de um molde de DNA. A transcrição é catalisada pela enzima **RNA polimerase**. Nas bactérias, cinco subunidades (2 α, 1 β, 1 β' e 1 σ) associam-se para formar a holoenzima. Conforme discutido adiante, a subunidade σ é fundamental para iniciar a transcrição, enquanto o restante da enzima RNA polimerase — também conhecida como enzima cerne — contém o mecanismo catalítico para a síntese de RNA.

O processo de transcrição ocorre em três estágios: iniciação, alongamento e término (Fig. 32.5). Durante a iniciação, a holoenzima, a RNA polimerase, separa as fitas de um segmento curto do DNA de dupla hélice após o reconhecimento de um sítio proximal pela sua subunidade σ. Uma vez desenrolada a dupla hélice para formar um molde de fita simples, a RNA polimerase inicia a síntese de RNA em um ponto de iniciação no DNA. Durante o alongamento, a RNA polimerase sintetiza uma fita de RNA complementar, unindo os trifosfatos de ribonucleosídio através de ligações fosfodiéster. No processo, a subunidade σ dissocia-se da holoenzima. A síntese de RNA prossegue na direção $5'\rightarrow3'$, de modo que a fita de RNA nascente emerge da enzima até atingir uma seqüência de término.

A enzima RNA polimerase difere entre bactérias e seres humanos e, portanto, pode servir de alvo seletivo para a ação de agentes antibacterianos. Nas bactérias, uma RNA polimerase sintetiza todo o RNA na célula (à exceção dos *primers* de RNA curtos necessários para a replicação do DNA, que

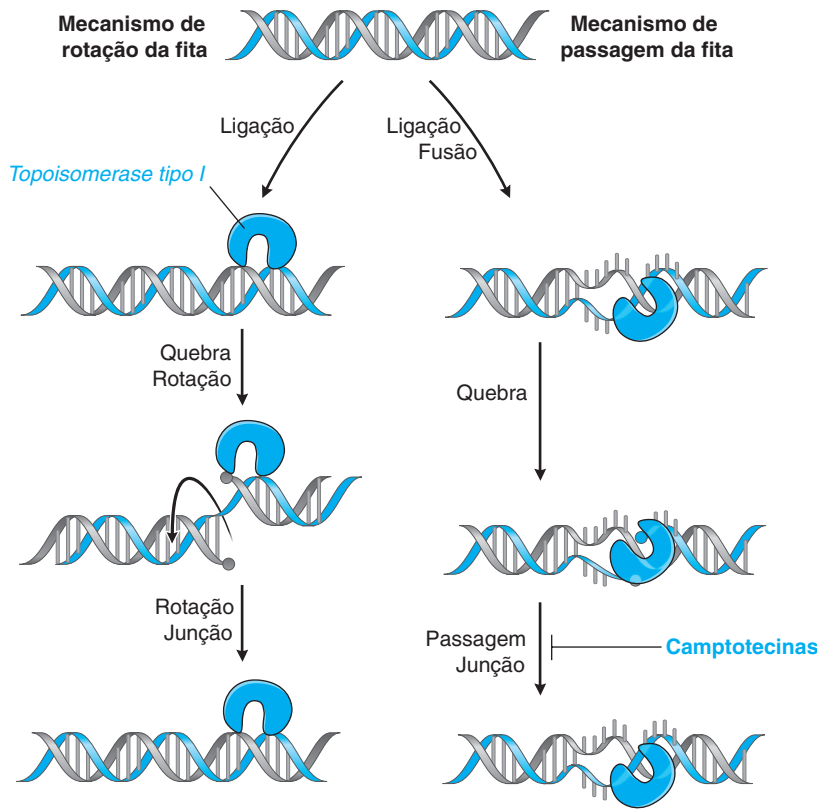



Fig. 32.3 Regulação do superenrolamento do DNA pelas topoisomerases tipo I. Foram propostos dois mecanismos para a ação das topoisomerases tipo I. No modelo de rotação da fita, a topoisomerase tipo I liga-se às fitas opostas da dupla-hélice de DNA. A seguir, a topoisomerase rompe uma fita e permanece ligada a uma das extremidades rompidas (*círculo cinza cheio*). A extremidade não ligada da fita rompida pode desenrolar-se em uma ou mais voltas e, a seguir, unir-se (religar-se) à fita parental. No modelo de passagem da fita, a ligação da topoisomerase tipo I à dupla-hélice do DNA resulta em fusão (separação) das duas fitas de DNA. A seguir, a topoisomerase ligada ao DNA introduz uma ruptura em uma fita, enquanto permanece ligada a cada extremidade da fita de RNA rompida (*círculos azuis cheios*). A seguir, a fita rompida passa através da hélice e é unida (religada), resultando no desenrolamento efetivo do DNA. As camptotecinas, que são utilizadas na quimioterapia do câncer (ver Cap. 37), inibem a junção da fita quebrada do DNA após a passagem da fita.

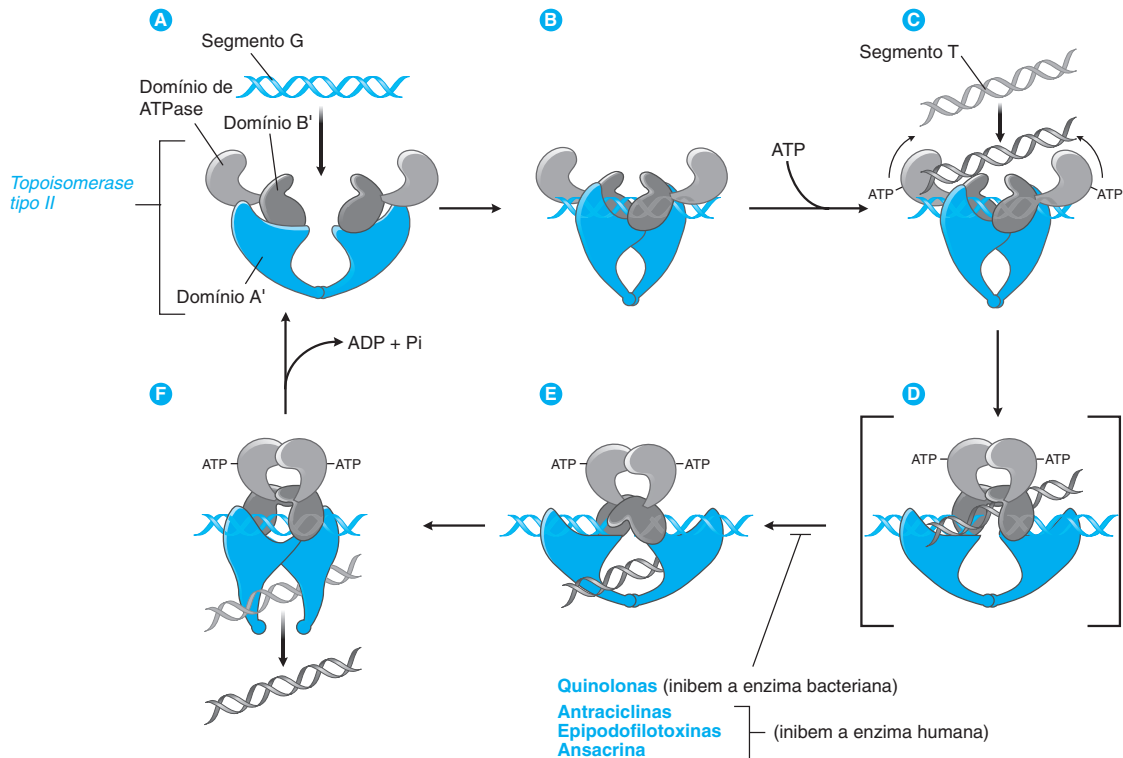



Fig. 32.4 Regulação do superenrolamento do DNA pelas topoisomerases tipo II. A. As enzimas topoisomerases tipo II contêm domínios A′, B′ e de ATPase. Os domínios A′ e B′ envolvem um segmento da dupla hélice do DNA (segmento G). **B.** A interação com o segmento G induz uma alteração na conformação da topoisomerase tipo II, induzindo o seu "fechamento" ao redor do segmento G do DNA. **C.** O ATP liga-se aos domínios de ATPase da topoisomerase e um segundo segmento da dupla hélice de DNA (segmento T) entra e é "fechado" nos domínios B′. **D.** Quando a enzima está envolvida com ambos os segmentos de DNA, a topoisomerase corta ambas as fitas do segmento G do DNA. **E.** Esse corte de fita dupla no segmento G permite a passagem do segmento T através do segmento G para o lado oposto da topoisomerase. **F.** O segmento T é liberado da topoisomerase, e o corte do segmento G é religado. O ATP é hidrolisado a ADP, este dissocia-se da topoisomerase, e o ciclo recomeça. O resultado de cada ciclo consiste em trocar o número de voltas do DNA por uma ou, quando duas moléculas separadas de DNA circular estão envolvidas, em resolver catenanos. Os antibióticos da quinolona inibem a passagem do segmento T e a religação do segmento G quebrado pelas topoisomerases tipo II bacterianas. Em concentrações terapêuticas, as quinolonas também promovem a dissociação das subunidades da topoisomerase, resultando em quebras de fita dupla do DNA e em morte da bactéria. Diversas classes de agentes quimioterápicos para o câncer, incluindo as antraciclinas, as epipodofilotoxinas e a ansacrina, inibem a passagem do segmento T e a religação do segmento G quebrado pelas topoisomerases tipo II humanas, causando, assim, rupturas do DNA de fita dupla e induzindo a apoptose das células cancerosas (ver Cap. 37).

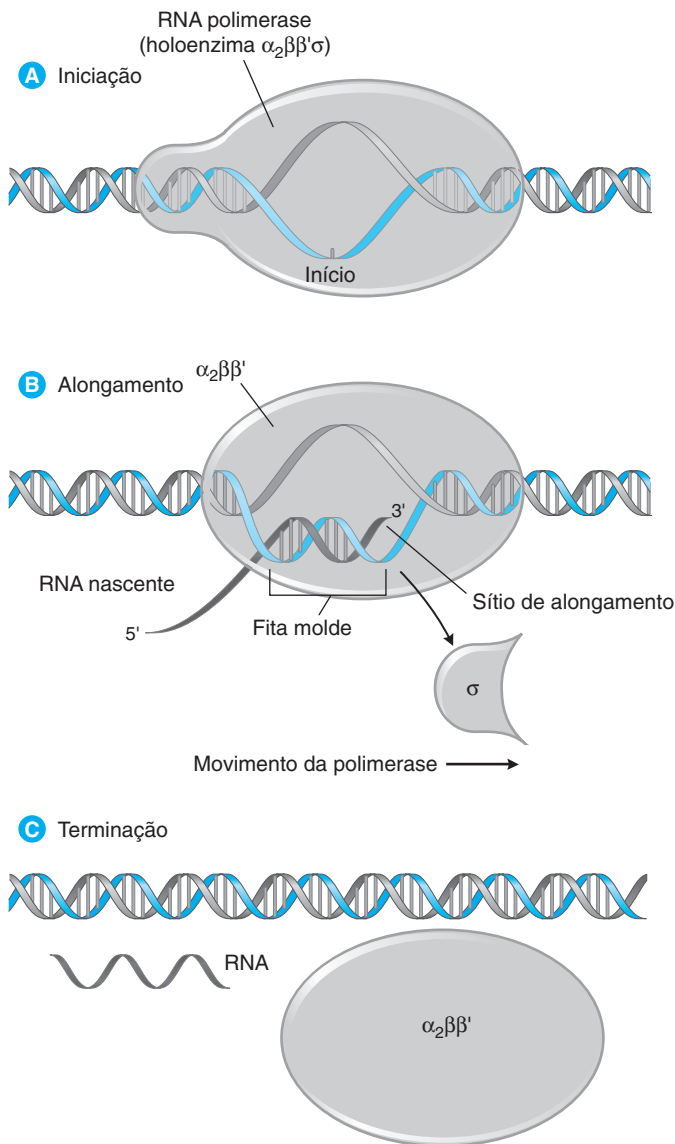



Fig. 32.5 Transcrição dos procariotas. A. Durante a iniciação, a holoenzima RNA-polimerase ($\alpha_2\beta\beta'\sigma$) procura e reconhece seqüências promotoras no DNA. A seguir, a holoenzima separa as fitas da dupla hélice de DNA, expondo o sítio de iniciação para transcrição. **B.** Durante o alongamento, o cerne da enzima (sem a subunidade σ) sintetiza a nova fita de RNA na direção 5′→3′ utilizando a fita de DNA desenrolada como molde. A RNA polimerase separa as fitas da dupla hélice de DNA à medida que se desloca ao longo da fita molde, expulsando a extremidade 5′ do transcrito atrás dela. A rifampicina bloqueia o alongamento através da formação de um complexo com a subunidade β da RNA polimerase (*não indicada*). **C.** Ao alcançar uma seqüência de término, o DNA, o cerne da enzima e o RNA recém-sintetizado separam-se.

são produzidos pela **primase**). Além disso, a RNA polimerase bacteriana é constituída apenas de 5 subunidades. Em contrapartida, os eucariotas expressam três RNA polimerases diferentes e cada enzima é consideravelmente mais complexa na estrutura de suas subunidades do que a enzima bacteriana correspondente. Por exemplo, a RNA polimerase eucariótica do tipo II, que sintetiza os precursores do mRNA, consiste em 8 a 12 subunidades.

SÍNTESE DE PROTEÍNAS BACTERIANAS

Uma vez sintetizados os transcritos de mRNA, esses transcritos são traduzidos pelo mecanismo de tradução das bactérias. Embora o processo global de tradução seja semelhante nas bactérias e nos organismos superiores, existem várias diferenças nos detalhes dos mecanismos que podem ser utilizadas para fins farmacológicos. Em particular, o número e a composição de moléculas de rRNA diferem entre os ribossomos bacterianos e humanos. Por conseguinte, os ribossomos bacterianos também podem servir como alvos seletivos para antibióticos.

O ribossomo de uma bactéria representativa, *Escherichia coli,* possui um coeficiente de sedimentação de **70S** e é constituído de uma **subunidade 30S** e uma **subunidade 50S**. A subunidade 30S contém uma única molécula de **rRNA de 16S** e 21 proteínas diferentes, enquanto a subunidade 50S contém duas moléculas de rRNA — **rRNA de 23S** e **rRNA de 5S** — e mais de 30 proteínas diferentes. O rRNA, mais do que os componentes protéicos do ribossomo, é o elemento responsável pelas atividades-chave do ribossomo: a decodificação do mRNA, a ligação dos aminoácidos uns aos outros e a translocação do processo de tradução. O ribossomo 70S contém dois sítios que se ligam aos tRNA durante a tradução: o **sítio P** ou **"peptidil"**, que contém a cadeia peptídica em crescimento, e o **sítio A** ou **"aminoacil"** (também conhecido como **sítio "aceptor"**) que se liga às moléculas de tRNA que chegam, transportando os diversos aminoácidos (Fig. 32.6). (Existe também um sítio E ou "de saída" (*"exit"*), que se liga aos tRNA que foram utilizados durante a tradução antes de serem ejetados do ribossomo.

A tradução, à semelhança da transcrição, também pode ser dividida em três etapas (Fig. 32.7). Durante a **iniciação**, os componentes do sistema de tradução são montados. Em primeiro lugar, o mRNA une-se à subunidade 30S do ribossomo bacteriano e a uma molécula específica de tRNA ligada à **metionina formilada** (fMet), o primeiro aminoácido codificado por todo mRNA bacteriano. A molécula de tRNA-metionina formilada (fMet-$tRNA_f$) liga-se a seu códon de iniciação (AUG) no mRNA. A seguir, a subunidade 50S une-se com a subunidade

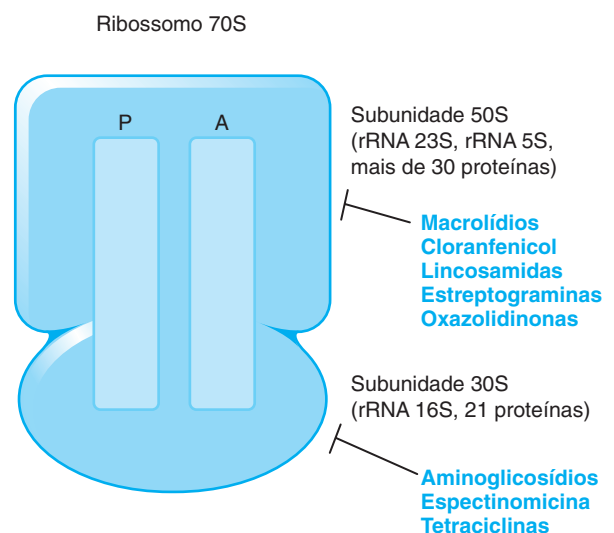



Fig. 32.6 O ribossomo 70S procariótico. O ribossomo 70S procariótico consiste em uma subunidade 30S e uma subunidade 50S. Cada subunidade é constituída de RNA ribossomal (rRNA) e de numerosas proteínas. Os rRNA são responsáveis pela maior parte das atividades importantes do ribossomo e constituem os alvos de antibióticos que inibem a tradução. Os aminoglicosídios, a espectinomicina e as tetraciclinas ligam-se ao rRNA 16S na subunidade 30S, inibindo a sua atividade. Os macrolídios, o cloranfenicol, as lincosamidas, as estreptograminas e as oxazolidinonas ligam-se ao 23S na subunidade 50S, inibindo a sua atividade. *A*, sítio aminoacil (sítio de ligação aminoacil tRNA); *P*, sítio peptidil (sítio de ligação do tRNA que está unido de modo covalente à cadeia peptídica em alongamento).

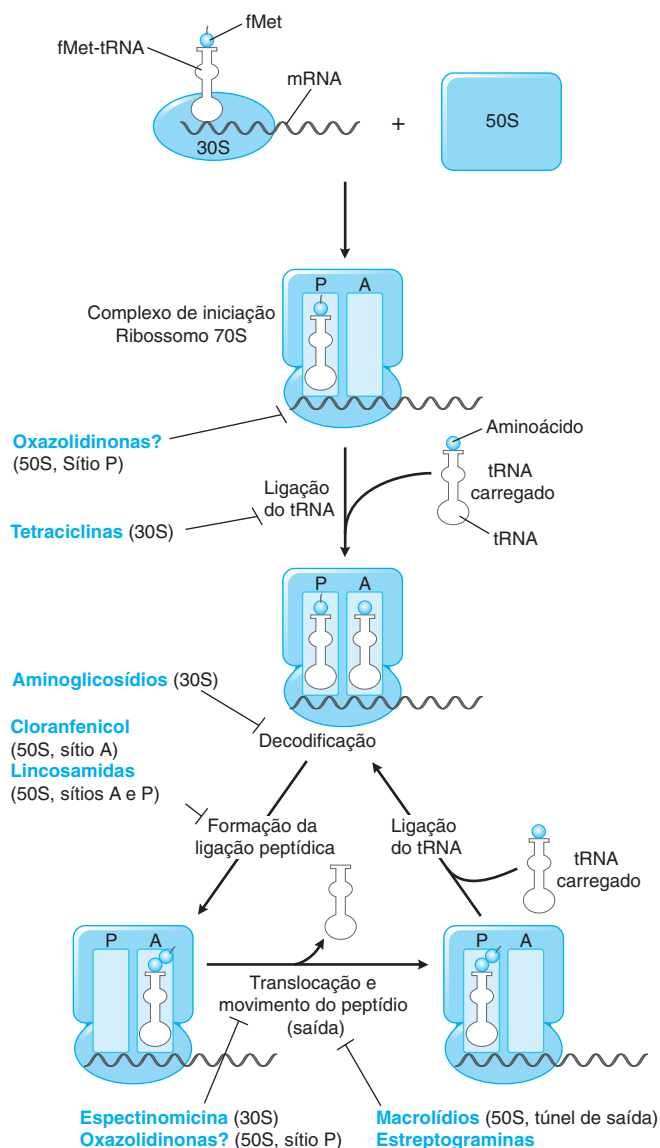



Fig. 32.7 Tradução procariótica. A tradução procariótica começa com a montagem de um complexo contendo uma subunidade ribossômica 30S, mRNA, tRNA ligado à formil-metionina (fMet-tRNA) e uma subunidade ribossômica 50S. Esta etapa de montagem depende da ligação do fMet-tRNA a um códon iniciador no mRNA. O ribossomo 70S, após o processo de montagem, contém dois sítios de ligação, designados como sítios aminoacil (*A*) e peptidil (*P*). O sítio A recebe os códons tripleto de mRNA que chegam e permite a ligação do tRNA ligado ao aminoácido correspondente (i. é, tRNA carregado) a seu respectivo tripleto. A função decodificadora do rRNA 16S ajuda a assegurar a ligação do códon do mRNA ao tRNA correto. Após a entrada de tRNA carregado no sítio A, a atividade de peptidiltransferase do rRNA 23S catalisa a formação de uma ligação peptídica entre o aminoácido que ocupa o sítio A e a extremidade carboxi-terminal do peptídio nascente que se encontra no sítio P. Uma vez formada a ligação peptídica, o complexo tRNA–mRNA é translocado do sítio A para o sítio P, a molécula de tRNA que ocupou o sítio P dissocia-se deste sítio, e a cadeia polipeptídica em alongamento desloca-se através do túnel de saída. Nesse estágio, o sítio A está vazio e a introdução da próxima molécula de tRNA carregada no sítio A completa o sítio. A tradução prossegue até que um códon de terminação seja encontrado no mRNA, quando a proteína recém-sintetizada é então liberada do ribossomo.

Os agentes farmacológicos que inibem a tradução interferem nas atividades do ribossomo procariótico. Os aminoglicosídios ligam-se ao rRNA na subunidade 30S e permitem a ligação de tRNA incorretos ao mRNA; as tetraciclinas bloqueiam a ligação do aminoacil-tRNA ao sítio A; o cloranfenicol e as lincosamidas inibem a atividade de peptidil transferase da subunidade 50S. A espectinomicina, os macrolídios e as estreptograminas inibem a translocação dos peptídios. Os mecanismos de ação das oxazolidinonas são incertos, porém alguns sítios possíveis de ação estão indicados.

30S para formar o ribossomo 70S completo. Nesse estágio, a molécula fMet-tRNA$_f$ ocupa o sítio P do ribossomo 70S.

O **alongamento** envolve a adição de aminoácidos à extremidade carboxila da cadeia polipeptídica em crescimento, à medida que o ribossomo desloca-se da extremidade 5′ para a extremidade 3′ do mRNA que está sendo traduzido. As moléculas de tRNA que transportam aminoácidos específicos (aminoacil tRNA) penetram no sítio A ribossômico e formam pares de bases com seus códons complementares no mRNA. A utilização do tRNA correto exige não apenas o reconhecimento anticódon-códon entre tRNA e mRNA, respectivamente, como também funções de **decodificação** desempenhadas pelo rRNA 16S na subunidade ribossômica 30S. A **peptidil transferase**, uma enzima cuja atividade deriva do rRNA de 23S da subunidade 50S (i. é, a peptidiltransferase é uma ribozima), catalisa a formação de uma ligação peptídica entre o fMet e o aminoácido seguinte. A ligação peptídica une fMet ao próximo aminoácido, que, por sua vez, está ligado ao tRNA no sítio A (i. é, o tRNA no sítio A "aceitou" a fMET). Uma vez formada a ligação peptídica, o ribossomo avança três nucleotídios em direção à extremidade 3′ do mRNA. Nesse processo, o tRNA$_f$, que estava originalmente ligado à fMet, é ejetado do sítio P (e liga-se ao sítio E), o tRNA que está agora ligado a dois aminoácidos desloca-se do sítio A para o sítio P desocupado, o sítio A torna-se disponível, e o peptídio em crescimento emerge do túnel de saída do ribossomo. Esse processo é conhecido como **translocação**. Dessa maneira, o alongamento da cadeia polipeptídica resulta de múltiplos ciclos de ligação de aminoacil tRNA ao sítio A, formação de ligação peptídica e translocação.

Durante o processo de **terminação**, proteínas específicas, denominadas **fatores de liberação**, reconhecem o códon de terminação no sítio A e ativam a liberação da proteína recém-sintetizada e a dissociação do complexo ribossoma–mRNA. Em pelo menos alguns casos, esse processo parece envolver um mimetismo estrutural dos tRNA pelos fatores de liberação.

Convém ressaltar três aspectos gerais relativos à tradução nas bactérias. Em primeiro lugar, *as duas subunidades ribossômicas demonstram funções segregadas:* a subunidade 30S é responsável pela decodificação exata da mensagem do mRNA, enquanto a subunidade 50S catalisa a formação das ligações peptídicas. Entretanto, a translocação parece envolver ambas as subunidades. Em segundo lugar, *o mecanismo catalítico reside no componente de RNA do ribossomo, e não nas proteínas ribossômicas*. Em outras palavras, é o rRNA que "executa o trabalho". Em terceiro lugar, *os inibidores da síntese protéica bloqueiam o processo de tradução em diferentes etapas.*

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

A elucidação dos mecanismos de ação dos agentes descritos adiante teve essencialmente como base o campo da genética bacteriana. Em particular, os alvos moleculares dos antibióticos foram identificados a partir do isolamento de bactérias resistentes a determinado antibiótico (p. ex., rifampicina), seguido da demonstração de que a molécula-alvo (p. ex., RNA polimerase) exibe resistência bioquímica ao antibiótico e, por fim, de que a mutação causadora da resistência a fármaco reside no gene que codifica o alvo. Pesquisas mais recentes, utilizando a espectroscopia de ressonância magnética nuclear e a cristalografia de raio X, elucidaram ainda mais as estruturas dos alvos, bem como a natureza molecular das várias interações fármaco-alvo.

INIBIDORES DAS TOPOISOMERASES: Quinolonas

As **quinolonas** constituem uma importante classe de antibióticos bacterianos, que atuam através da inibição das topoisomerases tipo II bacterianas. Uma das primeiras quinolonas de uso clínico foi o **ácido nalidíxico** (Fig. 32.8), e o mecanismo de ação das quinolonas foi elucidado, em grande parte, através do estudo desse fármaco. As quinolonas mais recentemente introduzidas são, em sua maioria, fluoradas, incluindo o **ciprofloxacino**, o **ofloxacino** e o **levofloxacino**. Estas quinolonas e outras quinolonas fluoradas (**fluoroquinolonas**) são identificadas pelos seus nomes genéricos, que tipicamente terminam com "floxacino" (Fig. 32.8). As fluoroquinolonas são amplamente utilizadas no tratamento de infecções urogenitais, respiratórias e gastrintestinais comuns causadas por microrganismos Gram-negativos, incluindo *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Enterobacter*, *Salmonella* e espécies de *Shigella*. Tipicamente, as bactérias desenvolveram resistência às quinolonas através de mutações cromossômicas nos genes que codificam as topoisomerases tipo II ou através de alterações na expressão das purinas e bombas de efluxo das membranas que determinam a concentração de fármaco no interior das bactérias. Os efeitos adversos, que são infreqüentes, podem incluir náusea, vômitos e diarréia.

As quinolonas atuam através da inibição de uma ou de ambas as topoisomerases tipo II procarióticas em bactérias sensíveis, a **DNA girase** (topoisomerase II) e a **topoisomerase IV**. A seletividade de ação contra as topoisomerases bacterianas resulta de diferenças na estrutura entre as formas procarióticas e eucarióticas dessas enzimas. As quinolonas inibem primariamente a DNA girase nos microrganismos Gram-negativos e também inibem a topoisomerase IV nos microrganismos Gram-positivos, como *Staphylococcus aureus*. Como o *S. aureus* resistente é disseminado, as quinolonas são menos efetivas no tratamento das infecções causadas por essa espécie de bactéria. Por conseguinte, essa classe de fármacos é utilizada com mais freqüência no tratamento de infecções por microrganismos Gram-negativos.

O mecanismo de ação das quinolonas envolve a subversão da função das topoisomerases tipo II procarióticas. Normalmente, as topoisomerases II ligam-se a ambas as fitas de uma molécula de DNA e as quebram, permitindo que outro fragmento da mesma molécula passe através da quebra do DNA de dupla fita (Fig. 32.4). As quinolonas inibem essas enzimas antes que o segundo segmento de DNA possa passar, estabilizando, assim, a forma do complexo em que houve quebra do polímero do DNA. As quinolonas, quando presentes em baixas concentrações, inibem reversivelmente as topoisomerases tipo II, sendo a sua ação bacteriostática. Entretanto, quando presentes em altas concentrações — que são rapidamente alcançadas nos pacientes tratados — as quinolonas convertem as topoisomerases em agentes que lesam o DNA ao estimular a dissociação das subunidades da enzima do DNA quebrado. O DNA com dupla quebra não pode ser replicado, e não pode haver transcrição através dessas quebras. A dissociação da topoisomerase do DNA e/ou a resposta bacteriana à quebra de dupla fita levam finalmente à morte celular. Por conseguinte, as quinolonas em doses terapêuticas são antibióticos bactericidas.

INIBIDORES DA TRANSCRIÇÃO: Derivados da Rifamicina

A **rifampicina** e seu derivado estrutural, a **rifabutina**, são dois derivados semi-sintéticos do antibiótico de ocorrência natural, a **rifamicina B** (Fig. 32.8). Embora a rifampicina possa ser utilizada para profilaxia da doença meningocócica e tratamento de algumas outras infecções bacterianas, seu principal uso é no tratamento da tuberculose e de outras infecções micobacterianas. A rifampicina mostra-se particularmente efetiva contra micobactérias que residem em fagossomos, visto que é bactericida para bactérias tanto intracelulares quanto extracelulares. Além disso, a rifampicina aumenta a atividade *in vitro* da **isoniazida**, outro fármaco de primeira

Ácido nalidíxico

Rifampicina

Ciprofloxacina

Rifabutina

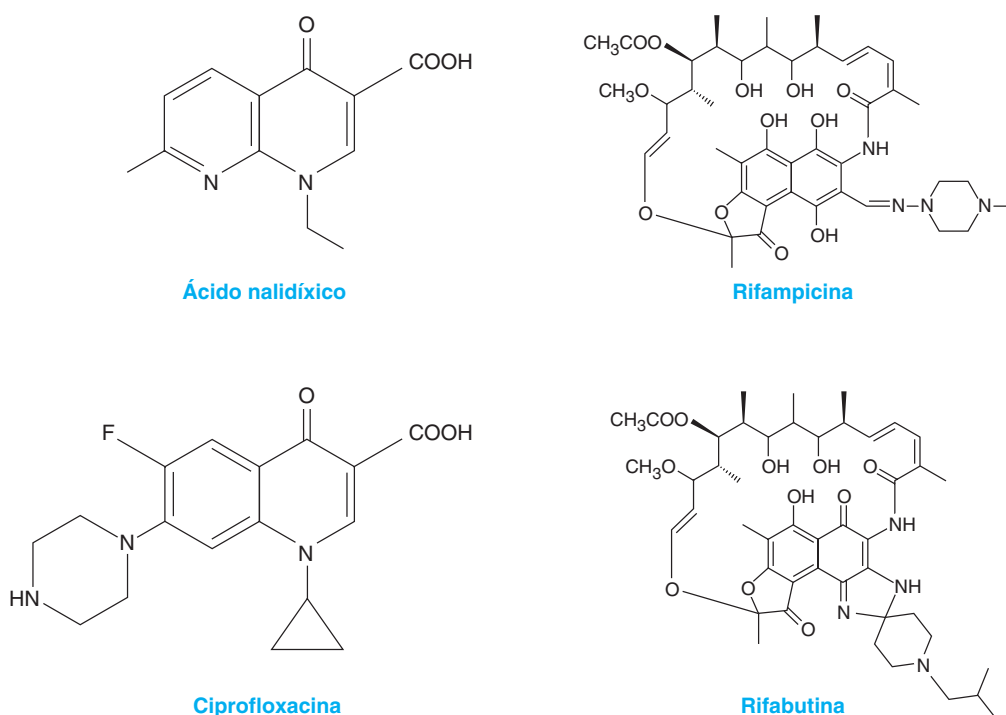



Fig. 32.8 Estruturas dos agentes antimicrobianos cujos alvos consistem nas topoisomerases e transcrição bacterianas. O ácido nalidíxico e o ciprofloxacino são antibióticos da quinolona que inibem as topoisomerases tipo II bacterianas. A rifampicina e a rifabutina inibem a RNA polimerase DNA-dependente bacteriana.

linha utilizado na terapia de combinação da tuberculose (ver Caps. 33 e 39).

A rifampicina exerce sua atividade bactericida através da formação de um complexo estável com a RNA polimerase DNA-dependente bacteriana, inibindo, assim, a síntese de RNA. O alvo da rifampicina é a subunidade β da RNA polimerase bacteriana. O fármaco permite o início da transcrição mas bloqueia, em seguida, o alongamento quando o RNA nascente atinge um comprimento de 2 a 3 nucleotídios. O mecanismo exato desse processo ainda não foi totalmente elucidado; no caso de certas RNA polimerases bacterianas há evidências de que a rifampicina provoca oclusão da via pela qual o RNA nascente emerge da enzima. A rifampicina exibe uma alta seletividade para as bactérias, visto que as polimerases dos mamíferos (até mesmo as das mitocôndrias, que são consideradas semelhantes às dos procariotas) são inibidas pela rifampicina apenas em concentrações muito mais altas. Por conseguinte, a rifampicina é geralmente bem tolerada, e a incidência de efeitos adversos (tipicamente exantema, febre, náusea, vômitos e icterícia) é baixa.

Como o rápido desenvolvimento de resistência torna a monoterapia da tuberculose não apenas ineficaz mas também contraproducente, a rifampicina é administrada em associação com outros fármacos antituberculose. Experimentos *in vitro* mostraram que um em cada 10^6 a 10^8 bacilos da tuberculose pode desenvolver resistência à rifampicina através de um processo de mutação em uma etapa, que parece ocorrer no sítio de ligação do fármaco sobre a polimerase. Entretanto, como componente de um esquema terapêutico de múltiplos fármacos, a rifampicina pode reduzir acentuadamente a taxa de reativação da tuberculose latente (ver Cap. 39).

INIBIDORES DA TRADUÇÃO

Três considerações gerais aplicam-se aos inibidores da tradução bacteriana. Em primeiro lugar, o *alvo dos inibidores da tradução é a subunidade 30S ou 50S do ribossomo bacteriano*. Embora os detalhes possam ser confusos, como no caso da nova classe de oxazolidinonas, a discussão dos inibidores da tradução que se segue é apresentada em termos de inibição da 30S *versus* 50S (Quadro 32.1).

O segundo aspecto a ser considerado é a seletividade. *Além de seus efeitos inibitórios sobre os ribossomos bacterianos, os inibidores da síntese protéica podem afetar os ribossomos mitocondriais ou os ribossomos citosólicos de mamíferos ou ambos*. A inibição dos ribossomos do hospedeiro constitui um mecanismo comum pelo qual esses fármacos provocam efeitos adversos. Para alguns antibióticos, como o cloranfenicol, a inibição dos ribossomos dos mamíferos representa uma grande desvantagem, podendo levar a efeitos adversos graves e até mesmo letais. As tetraciclinas também podem inibir os ribossomos de mamíferos *in vitro*; todavia, felizmente, essa classe de fármacos concentra-se seletivamente nas células bacterianas. Alguns outros inibidores da tradução exercem pouca ou nenhuma inibição sobre os ribossomos de mamíferos em concentrações clinicamente importantes; para esses agentes, as toxicidades que limitam a dose prescrita parecem ser atribuíveis a outros mecanismos. A exemplo da maioria dos antibióticos de amplo espectro disponíveis por via oral, os efeitos adversos gastrintestinais parecem ser devidos à eliminação da flora intestinal normal.

Uma mudança singular e interessante na questão da seletividade surgiu na década de 1990. Foi descoberto que certos antibióticos aminoglicosídios, macrolídios e lincosamidas exibem uma certa eficácia contra microrganismos eucarióticos (p. ex., protozoários parasitas) que causam infecções oportunistas em pacientes com AIDS e em outros indivíduos imunocomprometidos. Nesses microrganismos, parece que a atividade dos antibióticos pode ser atribuída à inibição da síntese protéica das organelas no microrganismo (ver Cap. 35).

O terceiro aspecto a considerar é que a *inibição completa da síntese protéica não é suficiente para matar uma bactéria*. As bactérias são capazes de gerar diversas respostas a vários tratamentos supressores do crescimento, que permitem a sua permanência em um estado dormente até a interrupção do tratamento. Uma dessas respostas permite que a bactéria sobreviva à inibição completa da síntese protéica. Em conseqüência, os inibidores da síntese protéica são, em sua maioria, bacteriostáticos. Os aminoglicosídios constituem a principal exceção a essa regra.

QUADRO 32.1 Locais e Mecanismos de Ação dos Antibacterianos Inibidores da Tradução

FÁRMACO OU CLASSE DE FÁRMACOS	LOCAL DE AÇÃO	MECANISMO DE AÇÃO
Fármacos dirigidos contra a subunidade ribossômica 30S		
Aminoglicosídios	rRNA 16S	Induzem uma leitura incorreta; interrompem a síntese protéica em concentrações mais altas
Espectinomicina	rRNA 16S	Inibe a translocação
Tetraciclinas	rRNA 16S	Bloqueiam a ligação de aminoacil tRNA ao sítio A
Fármacos dirigidos contra a subunidade ribossômica 50S		
Macrolídios	rRNA 23S	Inibem a translocação
Cloranfenicol	rRNA 23S	Inibe a peptidil transferase ao interferir no posicionamento do tRNA
Lincosamidas	rRNA 23S	Inibem a peptidil transferase ao bloquear a cadeia polipeptídica em crescimento e ao inibir o sítio A e o sítio P
Estreptograminas	rRNA 23S	Inibem a peptidil transferase; provável superposição com o mecanismo de ação dos macrolídios
Oxazolidinonas	rRNA 23S?	Ainda não conhecido

Agentes Antimicrobianos Dirigidos Contra a Subunidade Ribossômica 30S

Aminoglicosídios

Os **aminoglicosídios** são utilizados principalmente no tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-negativas. Esses agentes são moléculas de carga elétrica que não apresentam biodisponibilidade oral, de modo que devem ser administrados por via parenteral. Os aminoglicosídios incluem a **estreptomicina** (o primeiro aminoglicosídio, descoberto em 1944), a **neomicina**, a **kanamicina**, a **tobramicina**, a **paromomicina**, a **gentamicina**, a **netilmicina** e a **amicacina** (Fig. 32.9). Entre esses aminoglicosídios, a gentamicina, a tobramicina e a amicacina são os mais amplamente utilizados, em virtude de sua menor toxicidade e cobertura mais ampla contra os microrganismos-alvo. (Entretanto, até mesmo esses agentes carecem de atividade contra anaeróbios e muitas bactérias Gram-positivas.)

Os aminoglicosídios ligam-se ao rRNA 16S da subunidade 30S e produzem efeitos sobre a síntese protéica que dependem da concentração do fármaco. Os aminoglicosídios, quando presentes em baixas concentrações, induzem os ribossomos a efetuar uma leitura incorreta do mRNA durante o alongamento, levando à síntese de proteínas que contêm aminoácidos incorretos. É lógico deduzir, a partir desse efeito, que os aminoglicosídios interferem na função da subunidade 30S de decodificação do mRNA. (Com efeito, estruturas cristalinas de complexos de 30S-aminoglicosídio ajudaram enormemente a elucidar o processo de decodificação.) O modo pelo qual os aminoglicosídios afetam o processo de decodificação está mais bem esclarecido no caso da paromomicina, cuja ligação provoca uma mudança de conformação que imita a alteração causada pela ligação correta de um anticódon de tRNA a um códon de mRNA. Acredita-se que essa mudança de conformação faça com que a subunidade 30S sinalize a subunidade 50S a formar uma ligação peptídica, mesmo na presença do tRNA no sítio A. (A estreptomicina também induz uma leitura incorreta; todavia, acredita-se que isso ocorre através de um mecanismo diferente.) Em concentrações mais altas, os aminoglicosídios inibem a síntese protéica por completo. Ainda não foi elucidado o mecanismo exato desse processo; todavia, os ribossomos ficam retidos nos códons de iniciação AUG do mRNA. Por fim, o acúmulo desses complexos de iniciação anormais interrompe a tradução, a despeito da presença de ribossomos que não estão ligados ao fármaco.

Ao contrário de outros inibidores da síntese protéica, os aminoglicosídios são **bactericidas**. Essa característica é importante no tratamento das infecções graves. Embora não se conheça o mecanismo preciso para a atividade bactericida, um modelo interessante, desenvolvido pelo falecido Bernard Davis, teve certa aceitação (Fig. 32.10). O **modelo de Davis** concebe a ocorrência de morte celular em termos dos efeitos dependentes da concentração de aminoglicosídios. Quando o fármaco penetra inicialmente na célula, é precariamente transportado através das membranas bacterianas. Nessas concentrações baixas iniciais, ocorre uma leitura incorreta, levando à síntese de proteínas aberrantes. Algumas dessas proteínas são inseridas nas membranas e determinam a formação de poros, permitindo o fluxo dos aminoglicosídios para o interior da célula, onde interrompem por completo a síntese de proteínas. Em conseqüência, não pode haver reparo da lesão da membrana, e o extravasamento de íons e, posteriormente, de moléculas maiores leva à morte da célula.

Outro aspecto importante da atividade dos aminoglicosídios é que esses fármacos atuam de modo sinérgico com outros agentes, como os β-lactâmicos, que inibem a síntese da parede

Estreptomicina | Gentamicina A

Espectinomicina | Tetraciclina

Doxiciclina | Tigeciclina

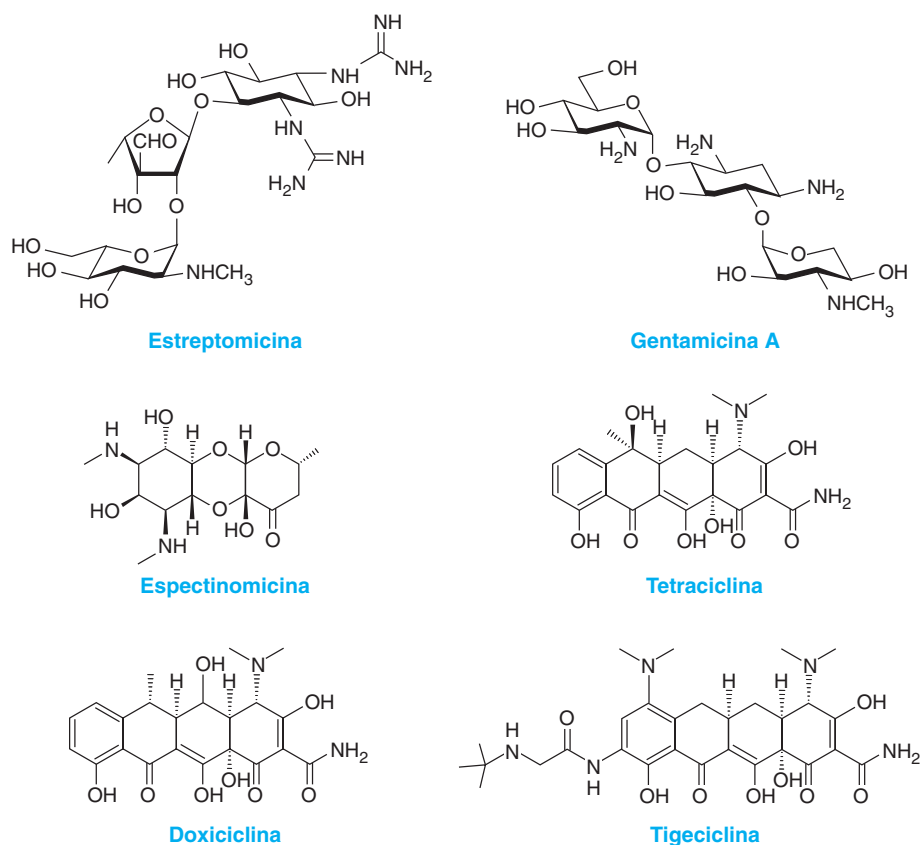



Fig. 32.9 Estruturas dos agentes antimicrobianos dirigidos contra as subunidades ribossômicas 30S. A estreptomicina e a gentamicina são aminoglicosídios. A espectinomicina é um derivado estrutural dos aminoglicosídios. A tetraciclina e a doxiciclina são tetraciclinas. A tigeciclina é uma glicilciclina.

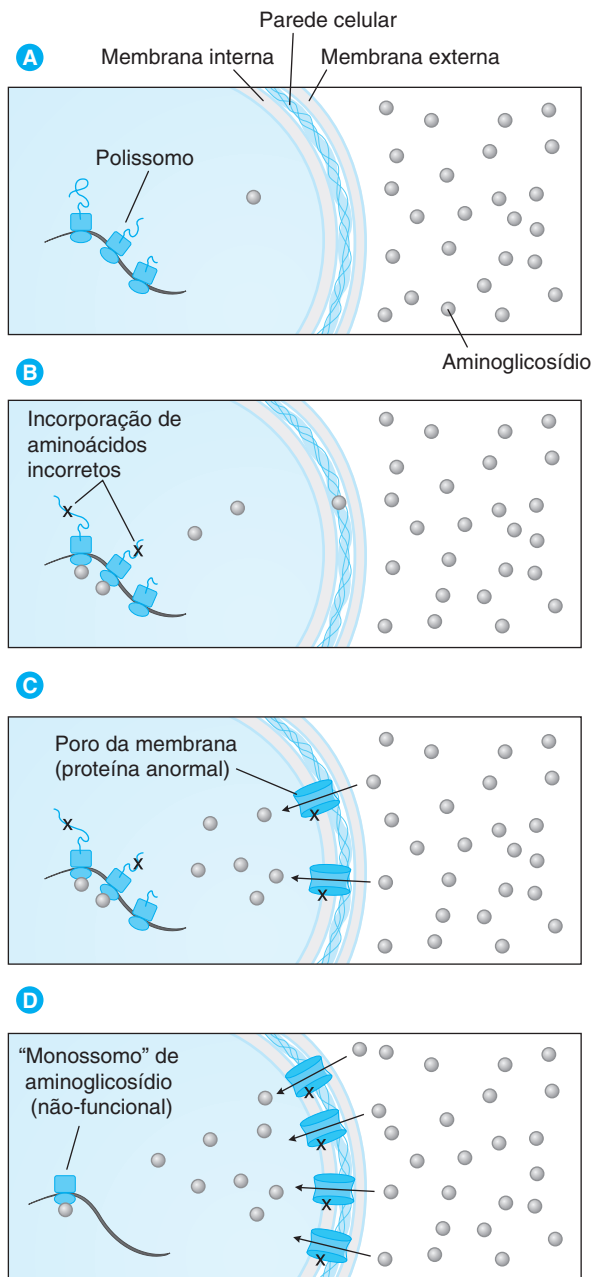



Fig. 32.10 O modelo de Davis explica a atividade bactericida dos aminoglicosídios. De acordo com o modelo de Davis de ação dos aminoglicosídios, esses fármacos, quando presentes em baixas concentrações, induzem uma leitura incorreta das proteínas, e essas proteínas de leitura incorreta (anormais) permitem a entrada de concentrações mais altas de aminoglicosídios na célula que interrompem a síntese protéica. **A.** Inicialmente, os aminoglicosídios estão presentes em baixas concentrações no interior da célula bacteriana, apesar das concentrações extracelulares terapêuticas (altas) do fármaco, visto que as moléculas do fármaco exibem pouca captação através das membranas bacterianas. **B.** Os aminoglicosídios em baixas concentrações intracelulares ligam-se aos ribossomos bacterianos e induzem a incorporação de aminoácidos incorretos (leitura incorreta) nos polipeptídios nascentes. **C.** As proteínas anormais são inseridas nas membranas bacterianas, formando poros e causando lesão da membrana. **D.** As membranas lesadas permitem o afluxo de moléculas adicionais de aminoglicosídios na célula, causando inibição completa da atividade dos ribossomos. O efeito é irreversível, talvez devido à retenção do fármaco no interior da célula ("aprisionamento"). Não pode haver reparo da lesão da membrana, visto que novas proteínas não podem ser sintetizadas, levando à morte da célula.

celular. Por conseguinte, os aminoglicosídios e os β-lactâmicos são comumente utilizados em combinação (ver Cap. 39). A explicação mais comumente sugerida para esse sinergismo é que a inibição da síntese da parede celular aumenta a entrada de aminoglicosídios nas bactérias. O sinergismo entre os β-lactâmicos e os aminoglicosídios contrasta acentuadamente com o antagonismo entre os β-lactâmicos e os inibidores bacteriostáticos da síntese protéica, discutidos adiante.

Foram estabelecidos três mecanismos gerais para a resistência aos aminoglicosídios. O primeiro deles, que é clinicamente mais comum, consiste na produção codificada por plasmídios de uma enzima transferase ou enzimas que inativam os aminoglicosídios através de adenilação. Em segundo lugar, a entrada do fármaco na célula pode ser dificultada, talvez pela alteração ou eliminação das purinas ou de outras proteínas envolvidas no transporte do fármaco. No terceiro mecanismo, o alvo do fármaco na subunidade ribossômica 30S pode tornar-se resistente à ligação do fármaco, devido a uma mutação ou à atividade de uma enzima codificada por plasmídio.

Além de vários tipos gerais de toxicidade, como reações de hipersensibilidade e febre induzida por fármacos, os aminoglicosídios podem causar três efeitos adversos específicos: ototoxicidade, nefrotoxicidade e bloqueio neuromuscular. Desses efeitos adversos, a **ototoxicidade** (que se manifesta na forma de lesão auditiva ou vestibular) é o único fator mais importante que restringe o uso dos aminoglicosídios. Há evidências excelentes de que a ototoxicidade é causada pela inibição dos ribossomos mitocondriais do hospedeiro pelos aminoglicosídios. Sabe-se que esses fármacos acumulam-se na perilinfa e na endolinfa da orelha interna e que, em altas concentrações, provocam lesão das células ciliadas altamente sensíveis. Os aminoglicosídios também podem provocar **insuficiência renal aguda**, aparentemente em conseqüência do acúmulo do fármaco nas células tubulares proximais. A bioquímica envolvida nessa toxicidade é pouco compreendida, embora haja suspeita de intoxicação mitocondrial e perturbação da membrana plasmática. Os aminoglicosídios, quando presentes em concentrações muito altas, podem provocar bloqueio neuromuscular não-despolarizante, causando potencialmente paralisia respiratória. Acredita-se que esse efeito resulta da competição do fármaco com o cálcio nos sítios pré-sinápticos, resultando em diminuição da liberação de acetilcolina, incapacidade de despolarização da placa terminal pós-sináptica e paralisia muscular.

Espectinomicina

A **espectinomicina** é um derivado estrutural dos aminoglicosídios que também se liga ao rRNA 16S da subunidade ribossômica 30S (embora numa localização diferente do sítio de ligação dos aminoglicosídios). A espectinomicina permite a formação do complexo 70S, porém inibe a translocação. Ao contrário dos aminoglicosídios, a espectinomicina não induz uma leitura incorreta de códons e não é bactericida. A espectinomicina é administrada por via parenteral e é utilizada clinicamente apenas como terapia alternativa para infecções gonorréicas.

Tetraciclinas e Glicilciclinas

As tetraciclinas vêm sendo utilizadas clinicamente há muitos anos. Nos Estados Unidos, dispõe-se de sete **tetraciclinas**: a **clortetraciclina**, a **oxitetraciclina**, a **tetraciclina**, a **demeclo-**

ciclina, a **metaciclina**, a **doxiciclina** e a **minociclina**. Todas estão estreitamente relacionadas em termos estruturais e podem ser consideradas como grupo. As diferenças na sua eficácia clínica são mínimas e relacionam-se, em grande parte, com a farmacocinética de absorção, distribuição e excreção de cada fármaco. As tetraciclinas são antibióticos bacteriostáticos de amplo espectro amplamente utilizados.

As tetraciclinas ligam-se de modo reversível ao rRNA 16S da subunidade 30S e inibem a síntese protéica através do bloqueio da ligação do aminoacil tRNA ao sítio A sobre o complexo mRNA-ribossomo. Essa ação impede a adição de outros aminoácidos ao peptídio nascente. Entretanto, a inibição da síntese protéica não explica totalmente a alta seletividade das tetraciclinas para bactérias, visto que esses fármacos também podem interromper a síntese protéica eucariótica *in vitro* em concentrações não muito mais elevadas. *Na verdade, a elevada seletividade das tetraciclinas provém do acúmulo ativo desses fármacos nas bactérias, mas não nas células dos mamíferos.* As tetraciclinas penetram nas bactérias Gram-negativas por difusão passiva através de proteínas, denominadas porinas, na membrana externa, seguidas de transporte ativo (dependente de energia) através da membrana citoplasmática interna. A captação nas bactérias Gram-positivas, como *Bacillus anthracis* (o agente etiológico do antraz), ocorre de modo semelhante através de um sistema de transporte dependente de energia. Em contrapartida, as células dos mamíferos carecem do sistema de transporte ativo encontrado nas bactérias suscetíveis.

Como a seletividade bacteriana das tetraciclinas resulta de mecanismos de concentração do fármaco, conclui-se que a resistência pode surgir através de um aumento no efluxo do fármaco ou através de uma redução de seu influxo. Com efeito, as **bombas de efluxo** codificadas por plasmídios representam o mecanismo mais disseminado empregado pelos microrganismos resistentes às tetraciclinas. Uma segunda forma de resistência surge através da produção de proteínas que interferem na ligação das tetraciclinas ao ribossomo. Um terceiro mecanismo consiste na inativação enzimática das tetraciclinas.

Uma importante característica farmacocinética das tetraciclinas consiste na interação desses fármacos com alimentos ricos em cálcio, como laticínios, e com medicamentos que contêm cátions divalentes e trivalentes, como os antiácidos. Como esses produtos e medicamentos comprometem a absorção das tetraciclinas, esses fármacos são geralmente tomados com estômago vazio. Entretanto, quando as tetraciclinas já se encontram na circulação, a mesma interação com cátions — em particular com o cálcio — pode causar seqüestro do fármaco no osso e nos dentes, levando potencialmente ao aparecimento de anormalidades de desenvolvimento em pacientes pediátricos. Os dentes também podem ficar pigmentados, devido às propriedades de absorção da luz ultravioleta (UV) das tetraciclinas; além disso, esses fármacos podem causar fotossensibilidade cutânea significativa.

A toxicidade renal e o distúrbio gastrintestinal constituem os dois efeitos adversos mais problemáticos das tetraciclinas, e a ocorrência de náusea e vômitos é a razão mais comum da interrupção prematura de um curso de tetraciclina. Todas as tetraciclinas são excretadas tanto na urina quanto na bile, sendo a urina a principal via para a maioria dos fármacos dessa classe. Em comparação com as outras tetraciclinas, uma fração menor da **doxiciclina** é eliminada pelos rins, tornando esse fármaco mais seguro para uso em pacientes com insuficiência renal. Além disso, a doxiciclina é excretada nas fezes, em grande parte numa forma inativa, de modo que esse fármaco tem a vantagem adicional de alterar ao mínimo a flora intestinal. Por conseguinte, o uso da doxiciclina está associado a uma menor incidência de náusea, vômitos e superinfecção por microrganismos patogênicos em comparação com as outras tetraciclinas, sobretudo em pacientes imunocomprometidos.

A **tigeciclina** (Fig. 32.9) é o primeiro membro de uma nova classe de antibióticos: as **glicilciclinas**. Este antibiótico foi aprovado para uso em 2005. A estrutura de quatro anéis da tigeciclina assemelha-se àquela das tetraciclinas. A tigeciclina possui amplo espectro de atividade e foi aprovada para administração intravenosa no tratamento de infecções cutâneas e abdominais graves.

Agentes Antimicrobianos Dirigidos Contra a Subunidade Ribossômica 50S

Os antibióticos mais extensamente estudados que atuam sobre a subunidade 50S como alvo (i. é, os macrolídios, o cloranfenicol e as lincosamidas) ligam-se a uma pequena região do rRNA 23S próximo ao centro ativo da peptidil transferase. Pequenas diferenças nos seus sítios de ligação podem ser responsáveis por diferenças nos mecanismos detalhados de ação.

Macrolídios e Cetolídios

Os macrolídios são assim denominados pelos seus grandes anéis de lactona, aos quais estão fixados um ou mais desoxiaçúcares (Fig. 32.11). A **eritromicina** é o membro mais bem conhecido desse grupo. Dois derivados semi-sintéticos da eritromicina, a **azitromicina** e a **claritromicina**, possuem espectro mais amplo do que a eritromicina, de modo que o seu uso está crescendo. Os macrolídios mostraram-se particularmente importantes no tratamento de infecções pulmonares, incluindo a doença dos Legionários. Esses agentes exibem excelente penetração no tecido pulmonar e possuem atividade intracelular igualmente importante contra *Legionella*.

Os macrolídios são antibióticos bacteriostáticos que bloqueiam a etapa de translocação da síntese protéica ao atuar sobre o alvo do rRNA 23S da subunidade 50S. Os macrolídios ligam-se a um segmento específico rRNA 23S e bloqueiam o túnel de saída a partir do qual emergem os peptídios nascentes.

O uso dos macrolídios é complicado pelo problema da resistência, que é habitualmente codificada por plasmídios. Um mecanismo empregado pelas cepas resistentes (p. ex., *Enterobacteriaceae*) consiste na produção de esterases que hidrolisam os macrolídios. A modificação do sítio de ligação ribossômico por mutação cromossômica representa um segundo mecanismo de resistência. Algumas bactérias reduzem a permeabilidade de sua membrana aos macrolídios ou (mais comumente) aumentam o efluxo ativo do fármaco. A produção de metilase responde pela maior parte da resistência a macrolídios observada em microrganismos Gram-positivos. A metilase modifica o alvo ribossômico dos macrolídios, resultando em diminuição da ligação do fármaco. A produção constitutiva de metilase também confere resistência a compostos estruturalmente não-relacionados, porém semelhantes quanto a seu mecanismo, como a **clindamicina** e a **estreptogramina B** (ver discussão adiante).

As reações adversas à eritromicina tipicamente envolvem o trato gastrintestinal ou o fígado. A intolerância gastrintestinal representa o motivo mais freqüente pela interrupção do fármaco, visto que a eritromicina pode estimular diretamente a motilidade intestinal e causar náusea, vômitos, diarréia e, algumas vezes, anorexia. A eritromicina também pode produzir hepatite colestática aguda (com febre, icterícia e comprometimento da função hepática), provavelmente como reação de hipersensi-

Cloranfenicol

Eritromicina A

Clindamicina

Quinupristina

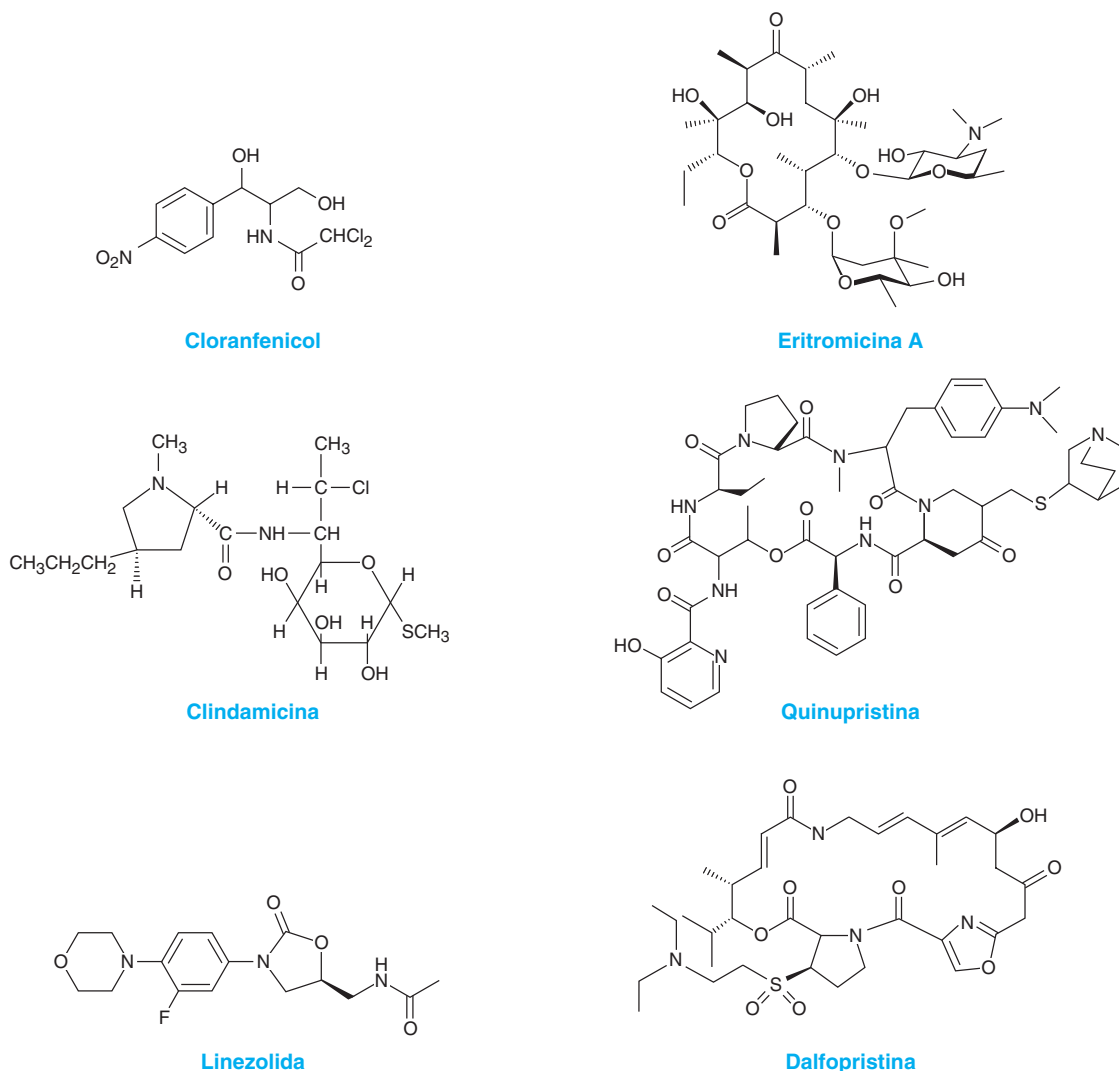
Linezolida

Dalfopristina

Fig. 32.11 Estruturas dos agentes antimicrobianos cujo alvo é a subunidade ribossômica 50S. O cloranfenicol, a eritromicina (macrolídio), a clindamicina (lincosamida), a quinupristina (estreptogramina), a linezolida (oxazolidinona) e a dalfopristina (estreptogramina) inibem a tradução bacteriana ao atuar na unidade ribossômica 50S.

bilidade. Os metabólitos da eritromicina podem inibir certas isozimas do citocromo P450 no fígado, aumentando, assim, a concentração plasmática de numerosos fármacos que também são metabolizados por essas enzimas hepáticas. Em geral, a azitromicina e a claritromicina são bem toleradas, embora esses fármacos também possam causar comprometimento hepático.

A **telitromicina**, um terceiro derivado semi-sintético da eritromicina, foi aprovada pela FDA em 2004. Formalmente mais conhecida como **cetolídio** do que como macrolídio, a telitromicina possui um mecanismo de ação semelhante aos dos macrolídios, porém com maior afinidade pela subunidade ribossômica 50S, em virtude de sua capacidade de ligar-se a um sítio adicional no rRNA 23S. Esta maior afinidade permite o uso da telitromicina no tratamento de infecções causadas por certas cepas bacterianas que são resistentes aos macrolídios. À semelhança da eritromicina, a telitromicina pode estar envolvida em numerosas interações medicamentosas, e foram relatados casos raros de necrose hepática fulminante.

Cloranfenicol

O **cloranfenicol** é um antibiótico de amplo espectro bacteriostático, ativo contra microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos tanto aeróbicos quanto anaeróbicos. Os microrganismos mais altamente suscetíveis incluem *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e algumas cepas de *Bacteroides*. Todavia, o potencial de toxicidade grave limitou o uso sistêmico do cloranfenicol. O fármaco continua sendo utilizado em certas ocasiões no tratamento da febre tifóide, meningite bacteriana e ricketsioses, porém apenas quando não se dispõe de alternativas mais seguras, como no caso de resistência ou alergia grave a fármacos.

O cloranfenicol liga-se ao rRNA 23S e inibe a formação das ligações peptídicas, aparentemente ao ocupar um sítio que interfere no posicionamento correto do aminoacil do tRNA no sítio A.

Os microrganismos desenvolveram resistência ao cloranfenicol através de dois mecanismos principais. Surgiu uma resistência de baixo nível em grandes populações sensíveis ao cloranfenicol através da seleção de mutantes com permeabilidade diminuída ao fármaco. O tipo mais clinicamente significativo de resistência ao cloranfenicol surgiu em decorrência da disseminação de **acetiltransferases** específicas codificadas por plasmídios (das quais foram caracterizados pelo menos três tipos), que inativam o fármaco.

O mecanismo fundamental subjacente à toxicidade do cloranfenicol parece envolver a inibição da síntese protéica mitocondrial. Uma manifestação dessa toxicidade é a **síndrome do bebê cinzento**, que pode ocorrer quando se administra cloranfenicol em altas doses a recém-nascidos. Como os recém-nascidos carecem de um mecanismo efetivo de conjugação com ácido glucurônico para a degradação e a destoxificação do cloranfenicol, o fármaco pode acumular-se até atingir níveis tóxicos e provocar vômitos, flacidez, hipotermia, pigmentação cinzenta, angústia respiratória e acidose metabólica. Com mais freqüência, o cloranfenicol provoca depressão reversível da eritropoiese relacionada com a dose e distúrbio gastrintestinal (náusea, vômitos e diarréia). A **anemia aplásica**, uma toxicidade rara, porém potencialmente fatal, ocorre através de um mecanismo idiopático que não está relacionado com a dose.

Os efeitos adversos que o cloranfenicol pode causar juntamente com outros fármacos têm interesse especial. A exemplo dos macrolídios, o cloranfenicol aumenta as meias-vidas de certos fármacos, como a fenitoína e a varfarina, inibindo as enzimas do citocromo P450 que metabolizam esses fármacos. O cloranfenicol também antagoniza os efeitos bactericidas das penicilinas e dos aminoglicosídios, assim como outros inibidores bacteriostáticos da síntese protéica microbiana.

Lincosamidas

A principal **lincosamida** de uso clínico é a **clindamicina** (Fig. 32.11). A clindamicina bloqueia a formação de ligações peptídicas, aparentemente através de interações com o sítio A (a exemplo do cloranfenicol) e o sítio P.

As indicações mais importantes para a clindamicina consistem no tratamento das infecções anaeróbicas graves causadas por *Bacteroides* e tratamento de infecções mistas envolvendo outros anaeróbios. A clindamicina foi implicada como causa potencial da **colite pseudomembranosa** causada pela superinfecção por *Clostridium difficile*. O *C. difficile*, um membro incomum da flora fecal normal, é selecionado durante a administração de clindamicina ou de outros antibióticos orais de amplo espectro. O *C. difficile* elabora uma citotoxina capaz de provocar colite, caracterizada por ulcerações da mucosa, diarréia intensa e febre. Esse efeito adverso grave representa uma das principais preocupações com o uso da clindamicina.

Estreptograminas

Em 1999, a FDA aprovou o primeiro fármaco da classe de **estreptograminas** de inibidores da síntese protéica. Esse fármaco foi aprovado para o tratamento de infecções graves ou potencialmente fatais causadas por *Enterococcus faecium* ou *Streptococcus pyogenes* resistentes à vancomicina. O fármaco consiste em uma mistura de duas substâncias químicas distintas: a **dalfopristina**, uma estreptogramina do grupo A, e a **quinupristina**, uma estreptogramina do grupo B (Fig. 32.11). As estreptograminas inibem a síntese protéica através de sua ligação ao centro de peptidil transferase do rRNA 23S bacteriano. As mutações e as modificações que afetam essa região podem conferir resistência. O sítio de ligação do componente B superpõe-se ao dos macrolídios, e, a exemplo destes últimos, acredita-se que as estreptograminas bloqueiam a emergência dos peptídios nascentes do ribossomo. O componente A pode inibir a peptidil transferase *in vitro*, porém não se sabe ao certo se o mecanismo é igual *in vivo*.

As estreptograminas são notáveis entre os antibióticos dirigidos para a 50S, visto que são bactericidas contra muitas espécies suscetíveis. Ainda não se tem uma explicação precisa para esse fenômeno; a hipótese atual é que, ao contrário dos outros antibióticos, cujo alvo é a subunidade 50S, as estreptograminas induzem uma mudança de conformação no ribossomo que só é reversível após dissociação da subunidade.

Oxazolidinonas

Em 2000, a FDA aprovou a **linezolida** (Fig. 32.11), o primeiro fármaco da classe das **oxazolidinonas** de agentes antibacterianos. A linezolida possui excelente atividade contra bactérias Gram-positivas resistentes a fármacos, incluindo *S. aureus* resistente à meticilina (SARM), estreptococo resistente à penicilina e enterococo resistente à vancomicina (ERV). Embora o mecanismo preciso de ação da linezolida permaneça incerto, o fármaco parece atuar na subunidade ribossômica 50S, visto que as mutações no rRNA 23S podem conferir resistência ao fármaco.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Diversas classes de antibióticos têm como alvo o mecanismo procariótico responsável pelos processos do dogma central, afetando a expressão dos genes bacterianos em múltiplas etapas. Esses fármacos demonstram, em sua maioria, uma ligação seletiva a enzimas ou RNA procarióticos e exibem relativamente poucos efeitos adversos. Entretanto, todos estão associados a algum grau de toxicidade, e alguns (p. ex., cloranfenicol) possuem uso clínico limitado, em virtude de seu potencial de causar efeitos adversos potencialmente fatais. Várias dessas classes de antibióticos — as quinolonas, os derivados da rifamicina e vários dos inibidores da síntese protéica — são bactericidas, porém a maioria dos inibidores da síntese protéica é bacteriostática. A resistência aos fármacos representa um problema sério e persistente para todos esses agentes. Embora o aparecimento de resistência seja uma conseqüência esperada do uso de antibióticos, a administração criteriosa desses fármacos, as terapias com múltiplos fármacos e o desenvolvimento contínuo de novos agentes antibacterianos podem combater o desenvolvimento da resistência. O desenvolvimento das novas classes dos inibidores ribossômicos bacterianos glicilciclina, estreptograminas e oxazolidinonas representa um importante progresso na pesquisa de fármacos efetivos contra bactérias resistentes. A maior elucidação do mecanismo de ação desses fármacos irá contribuir para a biologia básica da tradução e definir novos alvos bioquímicos para intervenção farmacológica.

■ *Leituras Sugeridas*

Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell* 2001;104:901–912. (*Mecanismo de ação da rifampicina*.)

Ogle JM, Murphy FV, Tarry MJ, et al. Selection of tRNA by the ribosome requires a transition from an open to a closed form. *Cell* 2002;111:721–732. (*Base estrutural do mecanismo de leitura errada do códon induzida por aminoglicosídeos*.)

Sabria M, Pedro-Botet ML, Gomez J, et al. Fluoroquinolones vs. macrolides in the treatment of Legionnaires' disease. *Chest* 2005; 128:1401–1405. (*Estudo prospectivo que sugere que as fluoroquinolonas sejam a classe de fármacos preferida para o tratamento das infecções causadas por* Legionella.)

Steitz TA, Moore PB. RNA, the first macromolecular catalyst: the ribosome is a ribozyme. *Trends Biochem Sci* 2003;28:411–418. (*Revisão da função do RNA como alvo da ação de antibióticos na subunidade 50S*.)

Walsh CT. *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance*. Washington, DC: ASM Press; 2003. (*Revisão da síntese, da ação e dos mecanismos de resistência aos antibióticos*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 32 Farmacologia das Infecções Bacterianas: Replicação, Transcrição e Tradução do DNA

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DAS TOPOISOMERASES: QUINOLONAS ***Mecanismo — Inibem as topoisomerases tipo II procarióticas. Em concentrações terapêuticas, as quinolonas possuem efeito bactericida, visto que causam dissociação das topoisomerases do DNA roto, resultando em quebras de DNA de fita dupla e morte celular***				
Ciprofloxacino **Gatifloxacino** **Levofloxacino** **Moxifloxacino** **Norfloxacino** **Ofloxacino**	Infecções por microrganismos Gram-negativos	*Lesão da cartilagem, ruptura de tendões, neuropatia periférica, aumento da pressão intracraniana, convulsões, reação de hipersensibilidade grave* Exantema, distúrbio gastrintestinal	Administração concomitante de tizanidina (ciprofloxacino) Reações de hipersensibilidade às quinolonas	As bactérias desenvolvem resistência através de mutações cromossômicas nos genes que codificam as topoisomerases tipo II ou através de alterações na expressão das porinas e bombas de efluxo da membrana, que determinam os níveis do fármaco no interior da bactéria Evitar a co-administração de tioridazina, devido ao risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca)
INIBIDORES DA TRANSCRIÇÃO ***Mecanismo — Formam um complexo estável com a RNA polimerase DNA-dependente bacteriana, inibindo, assim, a síntese de RNA***				
Rifabutina **Rifampicina**	Profilaxia da doença meningocócica (rifampicina) Infecções micobacterianas, incluindo tuberculose	*Trombocitopenia, hepatotoxicidade* Pigmentação da saliva, das lágrimas, do suor e da urina, doença de tipo gripal, provas de função hepática elevadas, distúrbio gastrintestinal	Infecção ativa por *Neisseria meningitidis*	A rifampicina não é utilizada como agente isolado, devido ao rápido desenvolvimento de resistência A rifampicina pode diminuir a concentração e a eficácia da ciclosporina Evitar a administração concomitante de claritromicina e rifabutina, visto que a claritromicina aumenta a concentração plasmática de rifabutina, enquanto esta última diminui a concentração plasmática de claritromicina
AGENTES ANTIMICROBIANOS CUJO ALVO É A SUBUNIDADE RIBOSSÔMICA 30S ***Mecanismo — Ligam-se ao rRNA 16S da subunidade ribossômica 30S e provocam efeitos sobre a síntese protéica que dependem da concentração. Esses fármacos são, em sua maioria, bacteriostáticos. Os aminoglicosídios são bactericidas, devido à indução da leitura incorreta do mRNA; a leitura incorreta do mRNA leva à síntese de proteínas aberrantes que são inseridas na membrana, formando poros que finalmente levam à morte celular***				
Aminoglicosídios: **Amicacina** **Estreptomicina** **Gentamicina** **Kanamicina** **Neomicina** **Netilmicina** **Paromomicina** **Tobramicina**	Infecções graves por microrganismos Gram-negativos	*Ototoxicidade, insuficiência renal aguda, bloqueio neuromuscular, paralisia respiratória*	Hipersensibilidade aos aminoglicosídios	Atuam de modo sinérgico com os antibióticos β-lactâmicos Pode ocorrer resistência por meio de três mecanismos: 1. Produção codificada por plasmídios de uma enzima transferase ou enzimas que inativam os aminoglicosídios 2. Comprometimento da entrada do fármaco, possivelmente através de alteração ou eliminação de purinas ou outras proteínas envolvidas no transporte de fármacos 3. Mutação do alvo do fármaco na subunidade ribossômica 30S
Espectinomicina	Gonorréia (terapia alternativa)	Dor no local de injeção, náusea, tontura, insônia	Hipersensibilidade à espectinomicina	Permite a formação do complexo 70S, porém inibe a translocação
Tetraciclinas: **Clortetraciclina** **Demeclociclina** **Doxiciclina** **Metaciclina** **Minociclina** **Oxitetraciclina** **Tetraciclina**	Utilizadas no tratamento de uma variedade de infecções, notavelmente aquelas causas por *Corynebacterium acnes*, *Haemophilus influenzae*, *Vibrio cholerae*, espiroquetas, *Mycoplasma pneumoniae*, espécies de *Chlamydia* e espécies de riquétsias Profilaxia da malária (doxiciclina)	*Fontanela abaulada, pigmentação e hipoplasia dos dentes e parada temporária do crescimento, hepatotoxicidade, pseudotumor cerebral* Fotossensibilidade, exantema, distúrbio gastrintestinal, distúrbio vestibular (minociclina), infecção por *Candida*	Segunda metade da gravidez Lactância Infância até 8 anos de idade Os pacientes com grave comprometimento renal não devem ser tratados com nenhuma das tetraciclinas, exceto a doxiciclina	As tetraciclinas são transportadas ativamente nas células bacterianas Ocorre resistência através de bombas de efluxo codificadas por plasmídios, produção de proteínas que interferem na ligação das tetraciclinas ao ribossomo ou inativação enzimática das tetraciclinas As tetraciclinas devem ser tomadas com estômago vazio, visto que os produtos de cálcio interferem na absorção
Glicilciclinas: **Tigeciclina**	Infecção cutânea ou subcutânea Infecção abdominal complicada	Distúrbio gastrintestinal	Hipersensibilidade à tigeciclina	Evitar a co-administração com acitretina, devido ao risco aumentado de elevação da pressão intracraniana Estrutura semelhante às tetraciclinas

AGENTES ANTIMICROBIANOS CUJO ALVO É A SUBUNIDADE RIBOSSÔMICA 50S

Mecanismo — Ligam-se a uma pequena região do rRNA 23S da subunidade ribossômica 50S, próximo ao centro ativo da peptidil transferase. Todos os fármacos são bacteriostáticos, exceto as estreptograminas, que são bactericidas

Macrolídios e Cetolídios: **Azitromicina** **Claritromicina** **Eritromicina** **Telitromicina**	A eritromicina é utilizada no tratamento de uma variedade de infecções, notavelmente aquelas causadas por *Corynebacterium acnes, Legionella pneumophila, Treponema pallidum* (sífilis), *Mycoplasma pneumoniae* e espécies de *Chlamydia* A claritromicina possui atividade aumentada contra *H. influenzae* A azitromicina possui atividade aumentada contra *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis*	*Hepatite colestática aguda, ototoxicidade, necrose hepática fulminante (rara, telitromicina)* Distúrbio gastrintestinal	Disfunção hepática	A resistência pode ser conferida por mutações cromossômicas que levam a uma alteração do sítio de ligação do ribossomo 50S, produção de metilases que alteram o sítio de ligação 50S ou produção de esterases que degradam os macrolídios Os macrolídios e os cetolídios inibem o metabolismo hepático da ciclosporina, da carbamazepina, da varfarina e da teofilina, podendo resultar em níveis tóxicos desses fármacos. Os macrolídios eliminam certas espécies da flora intestinal que inativam a digoxina, levando, assim, a uma maior absorção oral de digoxina em alguns pacientes
Cloranfenicol	Antibiótico de amplo espectro ativo contra bactérias (especialmente anaeróbios e riquétsias)	*Anemia hemolítica em pacientes com baixos níveis de G6PD, anemia aplásica, síndrome do bebê cinzento*	Hipersensibilidade ao cloranfenicol	O cloranfenicol antagoniza os efeitos bactericidas das penicilinas e dos aminoglicosídios Os efeitos adversos devem-se, em sua maioria, à inibição da função mitocondrial Inibe o metabolismo hepático da varfarina, da fenitoína, da tolbutamida e da clorpropamida, potencializando assim os seus efeitos
Lincosamidas: **Clindamicina**	Infecções bacterianas causadas por microrganismos anaeróbicos	*Colite pseudomembranosa, valores aumentados das provas de função hepática, icterícia* Distúrbio gastrintestinal, exantema	Hipersensibilidade à clindamicina	A clindamicina está associada à proliferação excessiva de *C. difficile*, podendo resultar em colite pseudomembranosa
Estreptograminas: **Dalfopristina/ quinupristina**	Infecção por enterococo resistente à vancomicina (ERV) Infecções cutâneas e subcutâneas causadas por espécies de estafilococos ou estreptococos	Inflamação no local de injeção, distúrbio gastrintestinal, hiperbilirrubinemia, artralgia, mialgia, cefaléia	Hipersensibilidade à dalfopristina/quinupristina	Não deve ser co-administrada com ISRS, devido ao risco de síndrome de serotonina Deve-se evitar a co-administração com pimozida, devido ao risco aumentado de cardiotoxicidade (prolongamento QT, *torsades de pointes*, parada cardíaca)
Oxazolidinonas: **Linezolida**	Infecções por bactérias Gram-positivas, particularmente ERV, *S. aureus* resistente à meticilina (SARM), *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* (incluindo cepas resistentes a múltiplos fármacos) e *S. pyogenes* Pneumonia hospitalar Infecções de pé diabético complicadas	*Mielossupressão, neuropatia periférica, neuropatia óptica* Distúrbio gastrintestinal, cefaléia	Hipersensibilidade à linezolida	O mecanismo preciso de ação da linezolida permanece incerto A linezolida é disponível em formulação tanto oral quanto IV

33

Farmacologia das Infecções Bacterianas: Síntese da Parede Celular

Anne G. Kasmar e David Hooper

Introdução
Caso
Bioquímica da Síntese da Parede Celular Bacteriana
Estrutura e Função da Parede Celular
Biossíntese da Parede Celular
Síntese dos Monômeros de Mureína
Polimerização
Ligação Cruzada
Parede Celular das Micobactérias
Autolisinas e Degradação da Parede Celular
Classes e Agentes Farmacológicos
Inibidores da Síntese de Monômeros de Mureína
Fosfomicina e Fosmidomicina
Ciclosserina
Bacitracina
Inibidores da Síntese de Polímeros de Mureína
Vancomicina e Teicoplanina
Inibidores da Ligação Cruzada de Polímeros
Antibióticos Beta-Lactâmicos: Considerações Gerais
Antibióticos Beta-Lactâmicos: Agentes Específicos
Agentes Antimicobacterianos
Etambutol, Pirazinamida e Isoniazida
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Em 1928, Alexander Fleming fez uma descoberta casual que iria revolucionar o tratamento das infecções bacterianas. Essa descoberta foi a **penicilina**, o primeiro de uma longa lista de antibióticos que atuam através da inibição da síntese da **parede celular** bacteriana. As propriedades químicas e estruturais peculiares da parede celular fizeram dela um alvo atraente e proeminente da quimioterapia antibacteriana. Entretanto, o aparecimento e a disseminação da resistência a antibióticos complicam cada vez mais o uso clínico de inibidores da síntese da parede celular. Este capítulo procede a uma revisão da química da síntese da parede celular bacteriana e descreve os mecanismos de ação, os usos e as limitações (que incluem resistência, toxicidade e interações medicamentosas) dos antibióticos que interferem nesse processo.

■ Caso

Abril de 1953. A Guerra da Coréia atingiu um momento crítico. No hospital geral em Tóquio, a enfermaria do Dr. Alan Pierce acabou de receber uma nova baixa do *front*. Três dias antes, o soldado Morgan H, de 22 anos, foi atingido acima do joelho esquerdo por um atirador quando estava em reconhecimento. Na unidade MASH, a ferida foi desbridada, e foi feito um curativo. O soldado H começou imediatamente um curso de penicilina em altas doses. Entretanto, ao chegar em Tóquio, o soldado H apresentava um quadro de fraqueza, delírio e febre de 39,4ºC. No exame inicial, o Dr. Pierce percebe um odor doce e enjoativo da perna do soldado H. Ao remover o curativo, constata que a perna está inchada abaixo do joelho, e o ferimento pútrido e coberto de pus sanguinolento. O diagnóstico é de gangrena, uma infecção causada pela bactéria Gram-positiva *Clostridium perfringens*. O Dr. Pierce ordena a realização imediata de amputação na esperança de salvar a vida do paciente.

O Dr. Pierce fica perturbado com o caso. No ano passado, viu inúmeros ferimentos mais graves que o do soldado H, mas todos sempre responderam bem ao tratamento agressivo com penicilina. Enquanto refletia sobre o caso, recebe um comunicado da chegada de mais pacientes — oito homens supostamente acometidos de tuberculose, que acabaram de ser liberados como parte da Operação Little Switch para troca de prisioneiros. O Dr. Pierce sabe que ele dispõe de estreptomicina, mas decide verificar se pode adquirir dos Estados Unidos um suprimento de seis meses do novo agente antituberculose, a isoniazida.

QUESTÕES

- **1.** O que é a penicilina, e qual o mecanismo de sua ação?
- **2.** Por que a penicilina não teve efeito para o soldado H, quando funcionou para outros antes dele?
- **3.** Por que o Dr. Pierce solicitou um suprimento de isoniazida dos Estados Unidos?

BIOQUÍMICA DA SÍNTESE DA PAREDE CELULAR BACTERIANA

ESTRUTURA E FUNÇÃO DA PAREDE CELULAR

A parede celular das bactérias é uma rede tridimensional de polímeros de açúcares, com ligação cruzada peptídica, que circunda a célula no lado externo de sua membrana citoplasmática (Fig. 33.1). Na sua estrutura química, a parede celular também é conhecida como **peptidoglicano**, um termo derivado de sua composição constituída de peptídios e açúcares, ou como **mureína**, do latim *murus*, que significa "parede". A parede celular constitui uma característica de quase todas as bactérias clinicamente importantes. As principais exceções são o *Mycoplasma pneumoniae*, que pode causar pneumonia atípica, e a forma intracelular (ou "corpúsculo reticulado") de *Chlamydia trachomatis*, que pode provocar doença sexualmente transmitida. A parede celular possui importância crítica para as bactérias, em virtude de sua resistência à tração. Essa resistência permite que a célula mantenha a sua **pressão osmótica** intracelular em ambientes de tonicidade variável. A resistência da parede celular bacteriana à tensão reside nas ligações cruzadas peptídicas, tornando a inibição dessas ligações cruzadas um alvo atraente para a terapia antibacteriana. Com efeito, a classe maior e mais amplamente utilizada de inibidores da síntese bacteriana da parede celular, os **antibióticos beta-lactâmicos (β-lactâmicos)**, atua através da inibição das enzimas **transpeptidases**, que medeiam a ligação cruzada peptídica.

As bactérias são convencionalmente divididas em dois grupos — as bactérias **Gram-positivas** e as bactérias **Gram-negativas** — com base na sua capacidade relativa de reter a cor púrpura do componente violeta de genciana da **coloração de Gram** após lavagem com um solvente orgânico, como a acetona. As bactérias Gram-positivas retêm o corante e adquirem uma cor púrpura, enquanto as bactérias Gram-negativas perdem o corante e assumem uma cor rosada com a aplicação subseqüente de safranina. A coloração de Gram é freqüentemente utilizada para ajudar a identificar as bactérias presentes em uma amostra de líquido orgânico, como urina, escarro ou pus. A coloração pelo método de Gram foi uma maneira pela qual o Dr. Pierce confirmou o diagnóstico de *C. perfringens* em 1953, e essa técnica continua sendo uma prática padrão nos dias atuais. A capacidade de retenção do corante de Gram resulta de duas características diferenciais da arquitetura da parede celular (Fig. 33.1). Em primeiro lugar, a parede celular das bactérias Gram-positivas consiste simplesmente em uma camada de mureína, enquanto as bactérias Gram-negativas possuem uma segunda camada dupla de lipídios, denominada membrana externa, do lado externo da camada de mureína. A segunda diferença é que a camada de mureína das bactérias Gram-positivas é, em geral, muito mais espessa que a das bactérias Gram-negativas.

Em virtude de sua composição lipídica, a membrana externa das bactérias Gram-negativas impede o transporte de substâncias hidrofílicas, como nutrientes e produtos de degradação. (Em contrapartida, a camada de mureína é porosa o suficiente para permitir a difusão de numerosas moléculas hidrofílicas.) Para aumentar a captação de nutrientes e a excreção de produtos de degradação hidrofílicos, as bactérias Gram-negativas possuem **poros** — constituídos por proteínas denominadas **porinas** — que atravessam a membrana externa (ver Fig. 33.1). As porinas são importantes do ponto de vista farmacológico, visto que a maioria dos antibióticos hidrofílicos tem acesso à camada de mureína e às estruturas abaixo dessa camada através desses poros. Os **lipopolissacarídios** no folheto externo da membrana externa das bactérias Gram-negativas também são importantes farmacologicamente; com efeito, essas moléculas anfipáticas protegem as bactérias da ruptura por moléculas hidrofílicas do hospedeiro, como sais biliares, e também são importantes para a aderência das bactérias às células do hospedeiro e sua evasão da resposta imune do hospedeiro. Por conseguinte, a relativa hidrofilicidade e hidrofobicidade das várias classes de agentes antibacterianos ajudam a determinar a arquitetura da parede celular contra a qual esses antibióticos são mais efetivos, conforme discutido adiante.

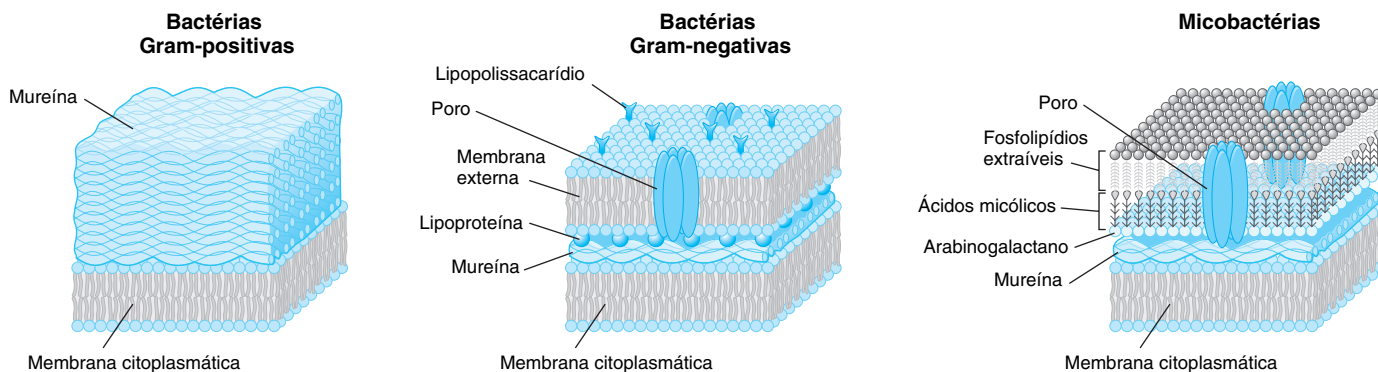



Fig. 33.1 Arquitetura da parede celular bacteriana. Nas bactérias Gram-positivas (**à esquerda**) a parede celular é composta de uma camada espessa de mureína, através da qual os nutrientes, os produtos de degradação e os antibióticos podem difundir-se. Os ácidos lipoteicóicos no folheto externo da membrana citoplasmática intercalam-se através da parede celular para a superfície externa das bactérias Gram-positivas (*não-ilustrado*); as cadeias laterais hidrofílicas dessas moléculas estão envolvidas na aderência, alimentação e evasão das bactérias do sistema imunológico do hospedeiro. Nas bactérias Gram-negativas (**no centro**), a camada de mureína é mais delgada e está circundada por uma segunda membrana externa constituída por uma dupla camada de lipídios. As moléculas hidrofílicas atravessam essa membrana externa através de canais, que são formados por um arranjo cilíndrico de proteínas dos poros (porinas). As bactérias Gram-negativas também possuem lipopolissacarídios (LPS) na membrana externa; o LPS é um importante antígeno para a resposta imune contra os microrganismos Gram-negativos. A parede celular das micobactérias (**à direita**), que incluem os agentes etiológicos da tuberculose (*M. tuberculosis*) e da hanseníase (*M. leprae*), é análoga àquelas das bactérias Gram-negativas. A principal diferença entre a arquitetura de superfície das micobactérias e a das bactérias Gram-negativas é que, nas micobactérias, os dois folhetos da membrana externa são assimétricos quanto a seu tamanho e composição; o folheto interno da membrana externa é constituído de arabinogalactano e de ácidos micólicos, enquanto o folheto externo consiste em fosfolipídios extraíveis.

BIOSSÍNTESE DA PAREDE CELULAR

A biossíntese da parede celular ocorre em três fases principais. A primeira delas consiste na síntese de monômeros de mureína a partir de aminoácidos e de unidades de açúcares; a segunda fase consiste na polimerização dos monômeros de mureína em polímeros de peptidoglicano lineares; e, por fim, a terceira consiste na ligação cruzada dos polímeros em redes bidimensionais e redes tridimensionais (Fig. 33.2). A primeira fase, que é intracelular, ocorre no citoplasma; a segunda fase é mediada por lipídios e ocorre na membrana citoplasmática, e a terceira, que é extracelular, ocorre no **espaço periplasmático** entre a membrana citoplasmática e a camada de mureína. (Se a bactéria não tivesse parede celular, não existiria o espaço periplasmático. Na prática, a maior parte da síntese da parede celular bacteriana consiste em remodelagem, isto é, as bactérias acrescentam novos componentes de parede celular a uma parede celular previamente existente.) Em princípio, qualquer uma das etapas bioquímicas das três fases na síntese da parede celular bacteriana poderia servir de alvo para inibição por fármacos antibacterianos; todavia, apenas algumas das etapas bioquímicas são bloqueadas pelos fármacos disponíveis (ver discussão adiante). Os detalhes da síntese da parede celular das bactérias podem ser desanimadores; por conseguinte, é importante ter em mente essas três fases — *síntese de monômeros*, *polimerização dos monômeros* e *ligação cruzada dos polímeros* — durante a discussão que se segue.

Síntese dos Monômeros de Mureína

A mureína (peptidoglicano) é sintetizada a partir de aminoácidos e açúcares. A síntese dos monômeros de mureína começa com a conversão da glicose em dois derivados, a ***N*-acetilglicosamina** (*N-acetil*-β-D-glicosamina [**NAG**]) e o **ácido *N*-acetilmurâmico** (**NAM**; ver Fig. 33.2). A NAG é sintetizada a partir da glicose de cadeia fechada, a β-D-glicopiranose, por amidação e fosforilação a glicosamina-1-fosfato, que, a seguir, é acetilada e ativada pela adição de **uridina difosfato (UDP)** para formar UDP–NAG. O próprio NAM é um derivado da NAG, formado a partir da UDP–NAG em duas reações. Em primeiro lugar, ocorre adição de **fosfoenolpiruvato** à UDP–NAG para formar o éter enol piruvato UDP–NAG, uma etapa catalisada pela enzima **MurA** (também conhecida como **enol piruvato transferase**; Boxe 33.1); em segundo lugar, a **MurB** (também conhecida como **UDP–NAG-enol piruvato redutase**) reduz esta molécula a UDP–NAM completando a síntese dos componentes de açúcar.

A seguir, ocorre adição do componente peptídico. Essa adição é efetuada através de uma série de peptídios transferases (**MurC, MurD** e **MurE**, que adicionam de modo seqüencial os aminoácidos L-alanina, D-glutamato e um diaminoácido — L-lisina ou **ácido diamino pimélico (DAP)** — ao UDP–NAM. O DAP só difere da lisina pela presença de um grupo carboxila adicional. As bactérias Gram-positivas utilizam, em sua maioria, a L-lisina, enquanto uma minoria das bactérias Gram-positivas e todas as bactérias Gram-negativas utilizam o DAP. Esse aspecto é notável, visto que o DAP não é encontrado nos seres humanos e, portanto, proporciona um alvo singular para o futuro desenvolvimento de fármacos.

A formação do peptídio prossegue com a adição de um dipeptídio D-alanil-D-alanina (D-Ala-D-Ala) ao ácido diamino. O dipeptídio é sintetizado a partir de duas moléculas de L-alanina em duas reações. Como os aminoácidos no meio ambiente estão habitualmente disponíveis na conformação-L — que é aquela encontrada na maioria das proteínas dos mamíferos — a primeira reação requer a transformação de duas moléculas de L-alanina em D-alanina. Essa reação é catalisada pela enzima **alanina racemase**. Na segunda reação, uma enzima denominada D-Ala-D-Ala sintetase (ou **D-Ala-D-Ala ligase)** une as duas D-alaninas; essa reação exige a presença de ATP. O dipeptídio D-Ala-D-Ala resultante é adicionado pela enzima **MurF** ao UDP–NAM peptídio-substituído para formar UDP–NAM-L-Ala-D-Glu-L-Lys-(ou DAP-) D-Ala-D-Ala, uma molécula designada como **peptídio de Park** (Fig. 32.2A).

São necessárias mais duas reações para completar a síntese de um monômero de mureína. Essas reações ocorrem na superfície interna da membrana citoplasmática, em associação a uma molécula carreadora de lipídio, o **bactoprenol**. O bactoprenol também é utilizado para transportar o monômero completo até a superfície externa da membrana citoplasmática, onde ocorre polimerização (Fig. 33.2B). Essas reações começam com a transferência do peptídio de Park para o bactoprenol fosforilado, um processo mediado por **MraY**. Essa transferência libera UMP, resultando em uma ligação pirofosfato entre o bactoprenol e o peptídio de Park. Em uma reação catalisada pela enzima **MurG**, essa nova molécula reage então com uma molécula de UDP–NAG, liberando UDP e resultando na formação de uma ligação entre o NAM e o peptídio de Park e NAG. Por fim, nas bactérias Gram-positivas, um polipeptídio ligador, tipicamente constituído por cinco resíduos de glicina, é habitualmente acrescentado na posição da lisina (ou DAP); conforme discutido adiante, essa **interponte** permite a ligação cruzada dos polímeros nas bactérias Gram-positivas. Nas bactérias Gram-negativas, os monômeros de mureína estão, em geral, ligados diretamente uns aos outros por ligações cruzadas, sem o uso de um polipeptídio ligador. Essas etapas completam a síntese de um **monômero de mureína**.

Polimerização

As últimas duas fases no processo de biossíntese da parede celular — polimerização (transglicosilação) e ligação cruzada (transpeptidação) — ocorrem fora do citoplasma, no espaço periplasmático. Para que os monômeros de mureína alcancem o espaço periplasmático, devem atravessar a dupla camada lipídica da membrana citoplasmática. Conforme assinalado anteriormente, esse "transporte" exige o bactoprenol. Acredita-se que o bactoprenol, uma longa molécula lipofílica, se enrole ao redor do monômero de mureína, tornando-o lipofílico o suficiente para atravessar a dupla camada. Uma vez no espaço periplasmático, o monômero fixa-se a uma cadeia de mureína em crescimento por ligações entre o NAM do monômero de mureína e a NAG do polímero de peptidoglicano em crescimento. Essa transferência, que é catalisada por transglicosilases, libera o pirofosfato de bactoprenol. A seguir, o pirofosfato de bactoprenol retorna à superfície interna da membrana citoplasmática, onde perde um grupo fosfato para formar o fosfato de bactoprenol. Esta última etapa é catalisada por uma **desfosforilase**. Nesse estágio, o fosfato de bactoprenol está pronto para aceitar outro peptídio de Park (Fig. 33.2B).

Ligação Cruzada

Na terceira fase ou fase final da síntese da parede celular, ocorre ligação cruzada das cadeias de mureína entre si por enzimas denominadas **transpeptidases**. Como as transpeptidases foram identificadas pela primeira vez como as moléculas-alvo da ligação da penicilina, são também denominadas **proteínas de**

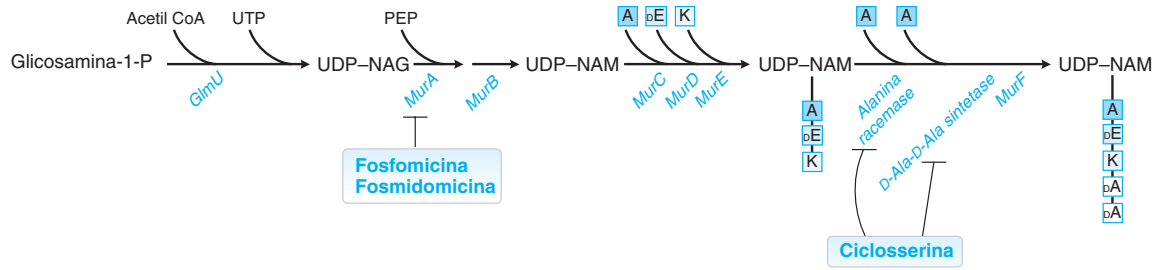
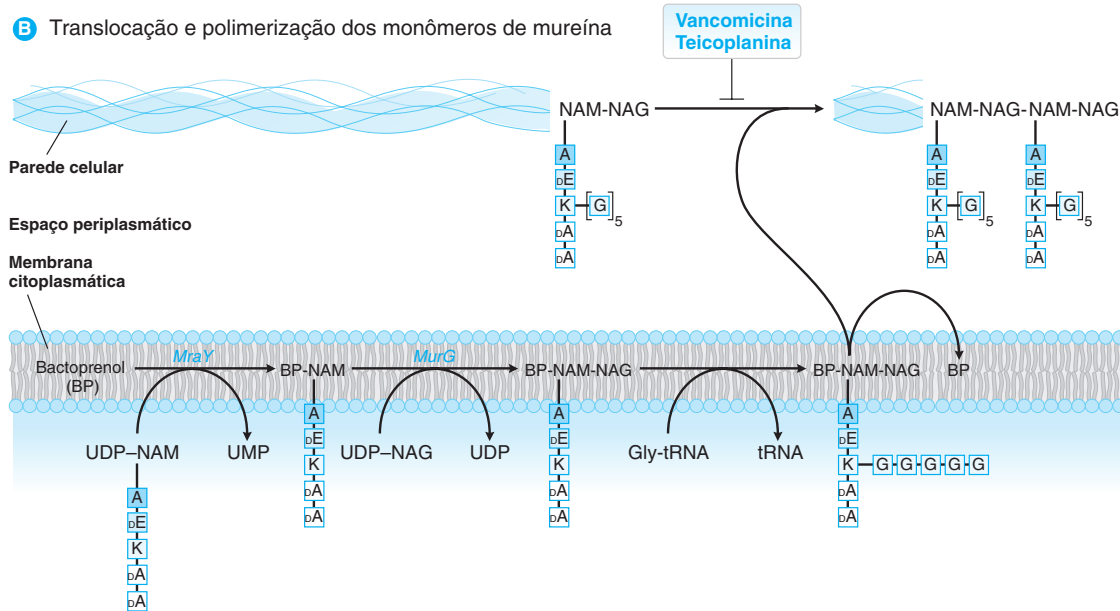
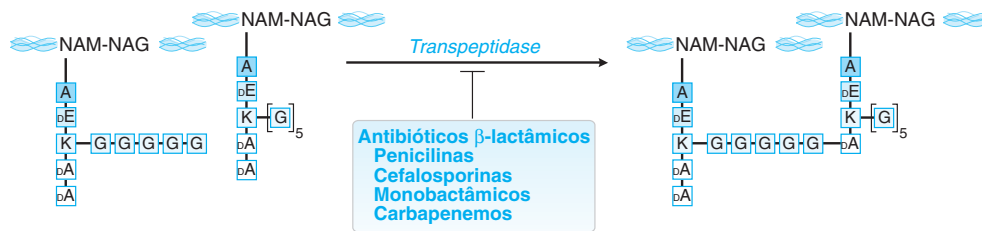



Fig. 33.2 Biossíntese da parede celular bacteriana e sua inibição por agentes farmacológicos. Nas bactérias, a biossíntese da parede celular pode ser dividida em três etapas. **A.** Na síntese de monômeros de mureína, a glicose sofre amidação e fosforilação a glicosamina-1-fosfato (*não indicado*), que é acetilada e conjugada a um nucleotídio de difosfato de uridina (UDP) pela enzima GlmU formando UDP–*N*-acetilglicosamina (UDP–NAG). A adição de fosfoenolpiruvato (PEP) pela enol piruvato transferase (MurA) e a redução do produto assim formado pela MurB resulta na formação do UDP–*N*-ácido acetilmurâmico (UDP–NAM). A fosfomicina e a fosmidomicina são inibidores seletivos da enol piruvato transferase. A NAG e o NAM são as duas unidades de açúcares para a síntese subseqüente da parede celular. A MurC, a MurD e a MurE adicionam seqüencialmente os aminoácidos L-alanina (*A*), D-glutamato (*DE*) e L-lisina (*K*) ao UDP–NAM. Em algumas bactérias, o ácido diamino pimélico (DAP) é adicionado em lugar da L-lisina. A alanina racemase converte a L-alanina em D-alanina (*DA*), e D-Ala-D-Ala sintetase forma o dipeptídio D-Ala-D-Ala. Esse dipeptídio é adicionado ao tripeptídio A-DE-K (ou A-DE-DAP) pela MurF, resultando em uma molécula de UDP–NAM ligada a cinco aminoácidos (peptídio de Park). A ciclosserina inibe tanto a alanina racemase quanto a D-Ala-D-Ala sintetase, impedindo, assim, a adição de resíduos de alanina à cadeia peptídica em crescimento. **B.** O complexo NAM-pentapeptídio é transferido do UDP para o carreador de lipídio, bactoprenol (BP), pela enzima MraY, e a NAG é adicionada a partir da UDP–NAG pela MurG. Em algumas bactérias, um a cinco aminoácidos podem ser então adicionados a K ou DAP para formar um peptidoglicano ramificado; os aminoácidos são adicionados a partir do amino acil tRNA. (Aqui, como exemplo, são adicionados cinco resíduos de glicina [G] a partir do glicil-tRNA.) Na etapa de translocação e polimerização dos monômeros de mureína, o complexo BP–peptidoglicano é transportado da membrana interna da bactéria até o espaço periplasmático, onde as transglucosilases unem o monômero de mureína à cadeia de peptidoglicano em crescimento. Simultaneamente, o BP é liberado para catalisar outro ciclo de translocação de monômeros de mureína. O término desse conjunto de reações depende da fosforilação e desfosforilação seriadas da molécula de bactoprenol (*não indicada*). A bacitracina inibe a desfosforilação do bactoprenol e, portanto, interrompe a translocação dos monômeros de mureína (*não indicada*). A vancomicina e a teicoplanina ligam-se à extremidade terminal D-Ala-D-Ala da unidade de monômero de mureína conjugado com BP e, portanto, impedem a adição do monômero de mureína mediada pela transglicosidase à cadeia de peptidoglicano em crescimento. **C.** Na etapa final de biossíntese da parede celular, ocorre ligação cruzada dos polímeros glicopeptídicos adjacentes numa reação catalisada por transpeptidases bacterianas. No exemplo apresentado, uma transpeptidase efetua a ligação cruzada de um pentapeptídio de glicano (G) em uma cadeia de peptidoglicano a um resíduo D-Ala de uma cadeia de peptidoglicano adjacente; conforme mostrado de modo detalhado na Fig. 33.3, o resíduo D-Ala terminal é deslocado nessa reação. Os antibióticos β-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenemos) inibem as enzimas transpeptidases que efetuam ligações cruzadas de polímeros de peptidoglicanos adjacentes.

BOXE 33.1 Enzimas Envolvidas na Biossíntese da Parede Celular

A exemplo da maioria das enzimas, as enzimas envolvidas na biossíntese da parede celular possuem múltiplos nomes. A convenção da nomenclatura Mur utilizada aqui representa o padrão emergente, porém as enzimas ainda são conhecidas pelos seguintes termos descritivos (entre outros):

GlmU	Diamino *N*-acetiltransferase
MurA	Enol piruvato transferase
MurB	UDP–NAG-enol piruvato redutase
MurC	UDP–NAM-L-Ala sintetase
MurD	UDP–NAM-L-Ala-D-Glu sintetase
MurE	UDP–NAM-L-Ala-D-Glu-2,6-diaminopimelato sintetase
MurF	UDP–NAM-tripeptídio-D-ALA-D-Ala sintetase
MraY	UDP–NAM-pentapeptídio:undecaprenil-fosfato transferase
MurG	Undecaprenildifosfo-NAM-pentapeptídio: NAG transferase

Nota: Undecaprenol é outro termo para referir-se ao bactoprenol.

ligação da penicilina (PBP). A enzima transpeptidase desloca o resíduo D-Ala terminal em uma cadeia peptídica para formar um intermediário proteína–peptidoglicano; o grupo amino livre no aminoácido terminal do peptídio interponte (glicina na maioria das bactérias Gram-positivas) ou no DAP (bactérias Gram-negativas) ataca então esse intermediário, resultando na formação da ligação cruzada (Figs. 33.2C e 33.3). As diferenças observadas no comprimento da cadeia e no número e tipo de ligações cruzadas conferem a cada espécie de bactéria a sua forma e o seu tamanho característicos, e à parede celular de cada espécie, a sua espessura característica.

Tipicamente, as bactérias possuem diversas transpeptidases com especificidades diferentes, mas que se superpõem. Essas isoformas distintas das enzimas são utilizadas para criar diferentes partes da parede. Por exemplo, *Escherichia coli* possui seis transpeptidases, algumas das quais formam a metade cilíndrica dessa bactéria em forma de bastonete, enquanto outras formam suas extremidades hemiesféricas. Além disso, o conjunto de transpeptidases difere de uma espécie para outra e particularmente entre bastonetes, como *E. coli* e *C. perfringens* e cocos esféricos, como os estreptococos e os estafilococos.

PAREDE CELULAR DAS MICOBACTÉRIAS

As estruturas da parede celular descritas anteriormente aplicam-se à grande maioria das bactérias de importância clínica, incluindo cocos Gram-positivos, como os estreptococos e os estafilococos; bacilos Gram-negativos, como *E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, e bacilos Gram-positivos, como *C. perfringens*. Entretanto, a parede celular de um grupo de bactérias, as **micobactérias**, difere em vários aspectos importantes. Em virtude do impacto clínico ressurgente do *Mycobacterium tuberculosis*, a bactéria responsável pela tuberculose, é importante examinar de modo mais detalhado a parede celular das micobactérias.

A exemplo da parede celular das bactérias Gram-negativas, a das micobactérias consiste em uma camada relativamente fina de mureína no lado externo da membrana citoplasmática. Entretanto, diferentemente das bactérias Gram-negativas, os resíduos de NAM da parede celular nas micobactérias são modificados pela adição de uma longa cadeia ramificada, que consiste em um ligador de NAG-**arabinogalactano**, recoberto com **ácido micólico**. Estruturalmente, a camada de ácido micólico lipofílica atua como metade interna de uma membrana externa assimétrica; metade externa dessa membrana é composta de fosfolipídios secretados, denominados **lipídios extraíveis**, que são análogos àqueles que formam a metade externa da membrana citoplasmática (ver Fig. 33.1). De modo global, pode-se estabelecer uma analogia entre a parede celular das micobactérias e a parede celular das bactérias Gram-negativas e estruturas associadas. Tanto as micobactérias quanto as bactérias Gram-negativas estão envolvidas por uma membrana interna (citoplasmática), uma camada de mureína (parede celular) e uma membrana externa; a principal diferença estrutural reside no fato de que a membrana externa das micobactérias é espessa, assimétrica e altamente impermeável às substâncias tanto hidrofílicas quanto hidrofóbicas.

A síntese do NAG-arabinogalactano começa com a transferência de uma molécula de fosfato de NAG da UDP–NAG para o fosfato de bactoprenol micobacteriano. A seguir, ocorre adição de uma molécula do açúcar ramnose, seguida da adição de várias unidades de galactose e arabinose que formam o arabinogalactano. A adição das unidades de arabinose é catalisada pela enzima **arabinosil transferase**.

O ácido micólico é um ácido graxo longo, complexo e ramificado. Os materiais iniciais para a sua síntese incluem diversas cadeias de hidrocarboneto saturadas longas, que são sintetizadas a partir de unidades de dois carbonos transportadas pela acetil-CoA. A enzima **ácido graxo sintetase 1 (FAS1)** catalisa a formação dessas cadeias de hidrocarbonetos saturadas, enquanto a enzima **ácido graxo sintetase 2 (FAS2)** catalisa a ligação dessas cadeias. A seguir, o produto é ligado sobre várias transformações enzimáticas, produzindo ácido micólico. O ácido micólico é finalmente adicionado ao NAG-arabinogalactano, que por sua vez é fixado ao NAM para formar a metade interna completa da membrana externa das micobactérias (Figs. 33.1 e 33.4).

Em princípio, qualquer etapa desse processo é passível de intervenção farmacológica. Conforme discutido adiante, os esquemas padrões de tratamento antimicobacteriano incluem antibióticos dirigidos contra a síntese do NAG-arabinogalactano e as reações iniciais da síntese do ácido micólico.

AUTOLISINAS E DEGRADAÇÃO DA PAREDE CELULAR

Para que as bactérias cresçam, é necessário haver expansão da parede celular bacteriana. Para que ocorra essa expansão, é necessária a incorporação de novas unidades de mureína na parede celular existente. Esse processo é difícil em uma parede celular "completa", onde as cadeias de polímeros de mureína já apresentam o comprimento desejado e onde já existem o tipo e o grau desejados de ligação cruzada dos polímeros. Além disso, para que uma bactéria possa dividir-se em duas células-filhas, é necessário que a sua parede celular sofra ruptura em algum ponto. As bactérias realizam esses processos através do uso de **autolisinas**. Essas enzimas (p. ex., **NAM-L-alanina amidase**) escavam pequenos orifícios na parede celular, que permitem a

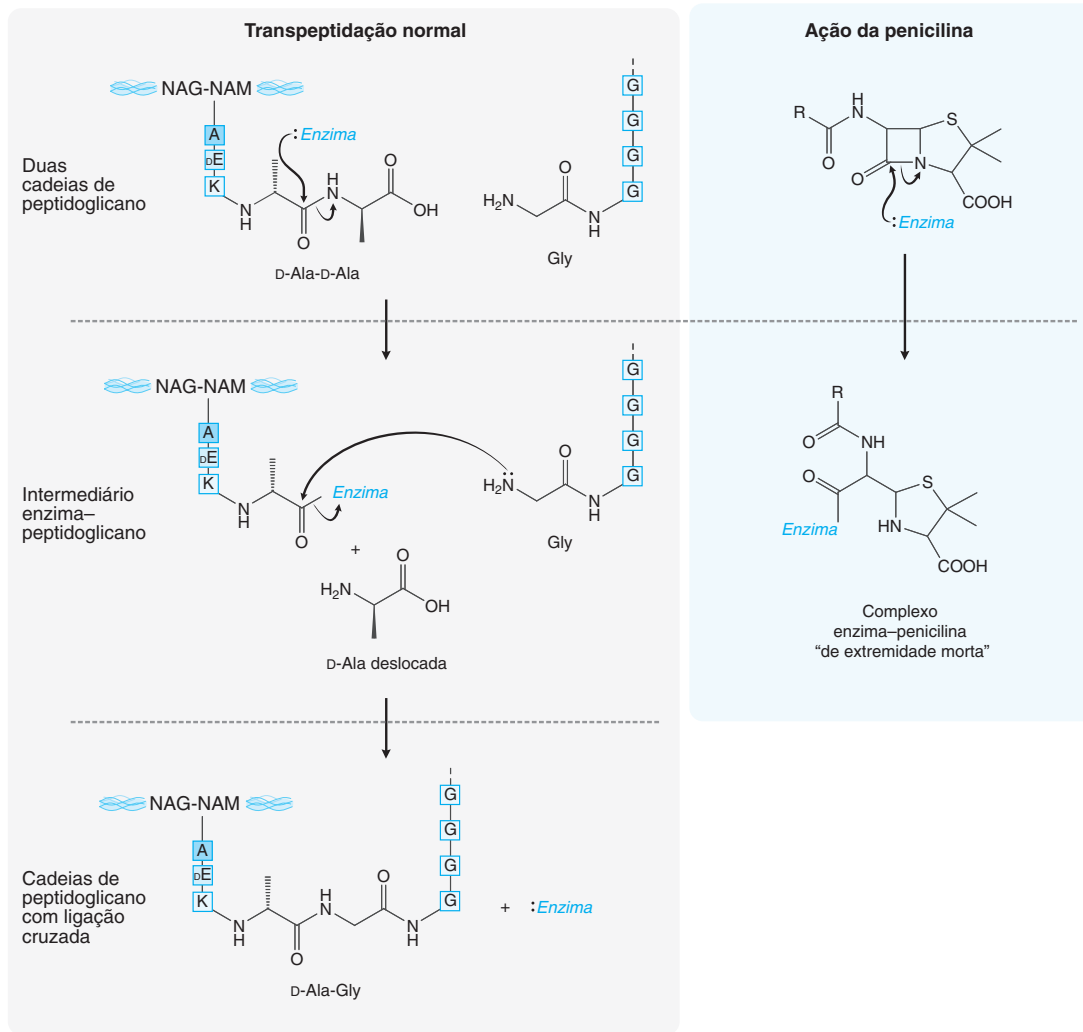



Fig. 33.3 Ação da transpeptidase e sua inibição pela penicilina. O lado esquerdo da figura mostra o mecanismo pelo qual as transpeptidases catalisam a transpeptidação, uma reação que ocorre nas bactérias, mas não nas células dos mamíferos. Um grupo nucleofílico sobre a transpeptidase (Enzima) ataca a ligação peptídica entre os dois resíduos de D-Ala na extremidade terminal de um pentapeptídio em uma cadeia de peptidoglicano (**painel superior**). O resíduo terminal de D-alanina é deslocado da cadeia de peptidoglicano e forma-se um intermediário enzima-D-alanina-peptidoglicano. A seguir, esse intermediário é atacado pela extremidade amino de um pentapeptídio de poliglicina ligado, através de sua extremidade carboxiterminal, à L-lisina ou ácido diaminopimélico numa cadeia adjacente de peptidoglicano (ver Fig. 33.2) (**painel do meio**). Quando a enzima é liberada do intermediário, forma-se uma nova ligação peptídica (ligação cruzada) entre o resíduo de glicina terminal em uma cadeia de peptidoglicano e o resíduo de D-alanina ativado pela enzima na cadeia de peptidoglicano adjacente. A seguir, a enzima livre pode catalisar outra reação de transpeptidação (**painel inferior**). O lado direito da figura mostra o mecanismo pelo qual a penicilina interfere na transpeptidação, levando à formação de um "complexo de extremidade morta" peniciloil–enzima. Nessa forma, a enzima é incapaz de catalisar outras reações de transpeptidação (ligação cruzada).

remodelagem e a expansão da parede celular. Evidentemente, a síntese de nova mureína e a destruição mediada pelas autolisinas devem estar cuidadosamente equilibradas para que a bactéria sobreviva. Com efeito, os estudos realizados demonstraram que o bloqueio unilateral da síntese de mureína resulta em **autólise** mediada por autolisinas e morte celular. Os eventos moleculares que dão início ao processo de autólise ainda não estão bem elucidados. Uma teoria formulada sustenta que a exposição das bactérias a antibióticos que inibem a síntese da parede celular leva ao extravasamento e à perda de um inibidor endógeno das autolisinas, talvez o **ácido lipoteicóico** nas bactérias Gram-positivas, e que essa perda, por sua vez, resulta na ativação de autolisinas e lise eventual da célula. Acredita-se que o **efeito bactericida** de muitos antibióticos discutidos neste capítulo resulta de uma ruptura, mediada pelo fármaco, do equilíbrio entre a síntese e a degradação da parede celular.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

A farmacologia das classes de fármacos que inibem a síntese da parede celular das bactérias é discutida na mesma seqüência da fisiologia da síntese da parede celular (Fig. 33.2). Embora se tenham identificado fármacos que inibem diversas etapas na bioquímica da síntese da parede celular, a etapa de ligação cruzada dos polímeros (transpeptidação) constitui, sem dúvida alguma, o alvo bioquímico clinicamente mais importante. Por

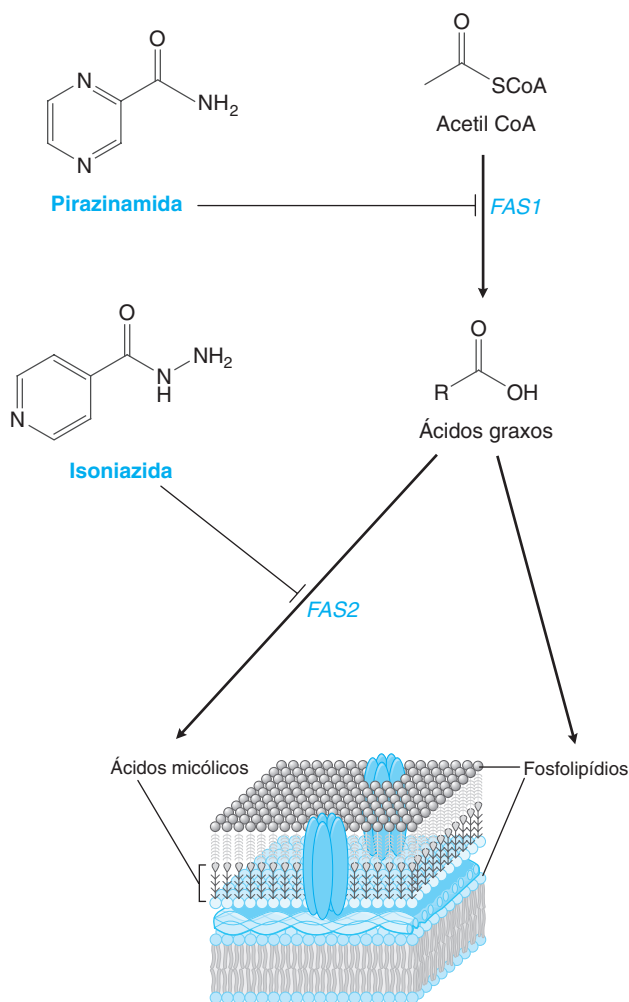



Fig. 33.4 Síntese de ácido micólico e ação dos agentes antimicobacterianos. Os ácidos micólicos são produzidos pela ligação cruzada de cadeias de ácidos graxos derivadas da acetil coenzima A (Acetil Coa). Cada uma das setas nesta representação simplificada indica múltiplas etapas de síntese; o enfoque é sobre as ácido graxo sintetases (FAS1 e FAS2) em virtude de sua importância como alvos de fármacos. Especificamente, a FAS1 é inibida pela pirazinamida, enquanto a FAS2 é inibida pela isoniazida.

esse motivo, a maior parte da discussão trata do conjunto de agentes que inibem a ligação cruzada dos polímeros de peptidoglicano.

INIBIDORES DA SÍNTESE DE MONÔMEROS DE MUREÍNA

Fosfomicina e Fosmidomicina

Dois agentes inibem a produção de monômeros de mureína através da inibição da síntese de UDP–NAM da UDP–NAG. A **fosfomicina** é um análogo do fosfoenol piruvato (PEP), que inibe a enol piruvato transferase (também conhecida como MurA) bacteriana através de modificação covalente do sítio ativo da enzima. Como o PEP é um intermediário no processo de glicólise (dos mamíferos), é surpreendente que esse agente não interfira no metabolismo dos carboidratos das células humanas; essa seletividade de ação antibacteriana é provavelmente produzida por diferenças estruturais entre as enzimas dos mamíferos e das bactérias que atuam sobre o PEP. Por conseguinte, a fosfomicina não tem nenhum efeito apreciável sobre a enolase, a piruvato cinase ou a carboxicinase dos seres humanos, e o fármaco é relativamente atóxico. Foi constatado que a fosfomicina possui sinergismo antibacteriano *in vitro* com os β-lactâmicos, os aminoglicosídios e as fluoroquinolonas.

A fosfomicina penetra na célula através de transportadores de glicerofosfato ou de glicose-6-fosfato que normalmente são utilizados pelas bactérias para a captação desses nutrientes do meio ambiente. A fosfomicina mostra-se especialmente efetiva contra bactérias Gram-negativas que infectam o trato urinário, incluindo *E. coli* e espécies de *Klebsiella* e *Serratia*, visto que o fármaco é excretado de modo inalterado na urina. Foi constatado ser uma dose oral única de 3 g tão efetiva quanto múltiplas doses de outros agentes no tratamento de infecções do trato urinário. Via de regra, a fosfomicina é menos efetiva contra bactérias Gram-positivas, visto que essas bactérias geralmente carecem de transportadores seletivos de glicerofosfato e de glicose-6-fosfato. Embora a resistência seja tipicamente produzida por mutações nesses transportadores, foi encontrada uma cepa de *E. coli*, sensível à temperatura, em que uma mutação na enol piruvato transferase resulta em afinidade diminuída da enzima pelo PEP e, portanto, pela fosfomicina. Os efeitos adversos da fosfomicina são incomuns; cerca de 1 a 10% dos pacientes desenvolvem cefaléia, diarréia ou náusea. As interações medicamentosas significativas também são raras; o fármaco pode precipitar quando co-ingerido com antiácidos ou com sais de cálcio, e a sua absorção pode ser diminuída pela sua co-administração com agentes procinéticos como a metoclopramida.

A **fosmidomicina**, outro análogo do PEP, atua através do mesmo mecanismo da fosfomicina, e o desenvolvimento de resistência deve-se, tipicamente, a mutações nos transportadores de glicerofosfato ou de glicose-6-fosfato. Entretanto, existem também exceções: pelo menos uma cepa de *E. coli* resistente parece conter uma proteína que bombeia ativamente a fosmidomicina para fora da célula. A fosmidomicina também possui atividade contra malária, porém o fármaco apresenta um mecanismo de ação diferente contra o parasita e, no momento atual, não é utilizado clinicamente contra esse microrganismo.

Ciclosserina

A **ciclosserina**, um análogo estrutural da D-Ala, é um agente de segunda linha utilizado no tratamento da infecção por *M. tuberculosis* resistente a múltiplos fármacos (Fig. 33.5). A ciclosserina inibe tanto a alanina racemase, que converte a L-Ala a D-Ala, quanto a D-Ala-D-Ala sintetase, que une duas moléculas de D-Ala (Fig. 33.2). A ciclosserina é um inibidor irreversível dessas enzimas e, com efeito, liga-se mais firmemente a essas enzimas do que o seu substrato natural, a D-Ala. A resistência à ciclosserina ocorre através de múltiplos mecanismos, alguns dos quais ainda são desconhecidos; os mecanismos conhecidos

D-Ciclosserina — D-Alanina

Fig. 33.5 Estrutura da ciclosserina. A ciclosserina é um análogo estrutural da D-alanina, que inibe a interconversão racêmica da L-alanina em D-alanina pela alanina racemase. A ciclosserina também inibe a atividade da D-Ala-D-Ala sintetase, a enzima que catalisa a formação de dipeptídio D-Ala-D-Ala, que é subseqüentemente utilizado na síntese de monômeros de mureína (ver Fig. 33.2).

incluem a hiperexpressão da alanina racemase e a ocorrência de mutações no sistema de captação de alanina. A exemplo de muitas moléculas pequenas, incluindo a fosfomicina, a ciclosserina é excretada na urina. Os efeitos adversos consistem em convulsões, síndromes neurológicas, incluindo neuropatia periférica, e psicose. Deve-se evitar o uso desse fármaco em pacientes com doença neuropsiquiátrica subjacente, alcoolismo e doença renal crônica. O álcool, a isoniazida e a etionamida potencializam a toxicidade da ciclosserina; a piridoxina pode atenuar a neuropatia periférica induzida pela ciclosserina. A ciclosserina inibe o metabolismo hepático da fenitoína.

Bacitracina

A **bacitracina**, assim designada pelo fato de ter sido identificada pela primeira vez em uma espécie de *Bacillus*, é um antibiótico peptídico que interfere na desfosforilação do pirofosfato do bactoprenol, tornando esse carreador lipídico inútil para ciclos adicionais de translocação de monômeros de mureína (Fig. 33.2). Por conseguinte, a bacitracina é notável entre os agentes dirigidos contra a parede celular, visto que o seu alvo é um lipídio, e não uma proteína ou um peptídio. A bacitracina inibe a desfosforilação através da formação de um complexo com o pirofosfato de bactoprenol, envolvendo os anéis imidazol e tiazolina da bacitracina. Essa interação exige um íon de metal divalente, habitualmente Zn^{2+} ou Mg^{2+}; por conseguinte, os fármacos que atuam como quelantes de metais podem interferir na atividade da bacitracina. Em virtude de sua toxicidade renal, neurológica e da medula óssea significativa, a bacitracina não é utilizada sistemicamente. Com mais freqüência, é utilizada na forma tópica para infecções dérmicas superficiais ou oftalmológicas. Como a bacitracina não é absorvida por via oral, permanece na luz intestinal e, em certas ocasiões, é administrada por via oral no tratamento da colite por *Clostridium difficile* ou para erradicação de **enterococos resistentes à vancomicina (ERV)** no trato gastrintestinal. Não deve ser co-administrada com outras medicações nefrotóxicas ou agentes bloqueadores neuromusculares, visto que estes últimos podem resultar em bloqueio neuromuscular sinérgico.

INIBIDORES DA SÍNTESE DE POLÍMEROS DE MUREÍNA

Vancomicina e Teicoplanina

A **vancomicina** e a **teicoplanina** são glicopeptídios com atividade bactericida contra bacilos e cocos Gram-positivos. Os bacilos Gram-negativos mostram-se resistentes à ação desses fármacos. Esses agentes interrompem a síntese da parede celular através de sua ligação firme à extremidade terminal D-Ala-D-Ala da unidade de monômeros de mureína, inibindo a **transglicosidase** e bloqueando, portanto, a adição de unidades de mureína à cadeia de polímero em crescimento. A vancomicina por via intravenosa é mais comumente utilizada no tratamento da sepse ou da endocardite causada por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (SARM) (ver discussão adiante). A vancomicina oral é utilizada no tratamento das infecções gastrintestinais por *C. difficile*; à semelhança da bacitracina (ver anteriormente), o fármaco é pouco absorvido e, portanto, permanece no trato gastrintestinal. A teicoplanina não é utilizada clinicamente nos Estados Unidos.

Via de regra, a vancomicina, em virtude de sua toxicidade, só é utilizada quando uma infecção demonstra ser resistente a outros fármacos. Seus efeitos adversos consistem em rubor cutâneo ou exantema — a denominada **síndrome do homem vermelho** — que podem ser evitados ao diminuir a velocidade de infusão intravenosa ou através de administração prévia de anti-histamínicos. A vancomicina também tem sido associada a nefrotoxicidade e ototoxidade, particularmente quando são co-administrados outros medicamentos nefrotóxicos ou ototóxicos como a gentamicina. Nos pacientes com disfunção renal subjacente, pode ser necessário reduzir a dose, bem como determinar os níveis do fármaco para evitar uma maior nefrotoxicidade. Podem ocorrer também febre medicamentosa, exantema por hipersensibilidade e neutropenia induzida por fármaco. A resistência à vancomicina surge mais comumente através da aquisição de DNA que codifica enzimas que catalisam a formação de D-Ala-D-lactato em lugar de D-Ala-D-Ala. A exemplo da D-Ala-D-Ala, o D-Ala-D-lactato é incorporado na unidade de monômero de mureína e participa prontamente na reação de transpeptidase, porém o dipeptídio D-Ala-D-lactato não se liga à vancomicina. Duas enzimas medeiam a síntese de D-Ala-D-lactato: a VanH, uma desidrogenase que gera D-lactato a partir do piruvato, e VanA, uma ligase que liga a D-Ala ao D-lactato. A VanH e a VanA são codificadas em um elemento transponível, que pode ser encontrado no cromossomo bacteriano ou em um plasmídio extracromossômico. Esse elemento também codifica enzimas que degradam a D-Ala-D-Ala, removendo, assim, quaisquer alvos residuais da vancomicina. Na prática clínica, as bactérias resistentes à vancomicina (como os ERV) são freqüentemente resistentes à maioria dos outros agentes antibacterianos; por conseguinte, a disseminação da resistência à vancomicina mediada por plasmídios constitui um sério problema clínico. Foram relatados alguns casos de *S. aureus* resistente à vancomicina (SARV), devido à aquisição de genes de resistência enterocócicos. Foi também descrito o *S. aureus* de resistência intermediária à vancomicina (SAIV); esses microrganismos apresentam uma camada de mureína mais espessa, em que quantidades aumentadas de D-Ala-D-Ala livre atuam como alvo chamariz para a vancomicina.

INIBIDORES DA LIGAÇÃO CRUZADA DE POLÍMEROS

Antibióticos Beta-Lactâmicos: Considerações Gerais

Com mais de 30 fármacos diferentes de uso atual, incluindo a **penicilina** original empregada na tentativa de tratar o soldado H, os β-lactâmicos constituem a classe maior e mais amplamente prescrita de antibióticos que inibem a síntese da parede celular das bactérias. Os diferentes agentes pertencentes a essa classe variam na sua estrutura química (Fig. 33.6) e, portanto, no espectro de ação; entretanto, todos os β-lactâmicos compartilham o mesmo mecanismo antibiótico de ação: a inibição da ligação cruzada dos polímeros de mureína.

Quimicamente, o elemento-chave desse mecanismo de ação consiste na presença de um **anel β-lactâmico** de quatro membros (Fig. 33.6). Esse anel faz com que todo β-lactâmico seja um análogo estrutural do dipeptídio D-Ala-D-Ala do peptídio de Park e, portanto, um substrato para uma ou mais transpeptidases bacterianas. A exemplo do peptídio de Park, o β-lactâmico é capaz de ligar-se de modo covalente à transpeptidase, formando, assim, um intermediário acil enzima. Todavia, ao contrário do peptídio de Park na reação do substrato normal, o anel β-lactâmico torna a extremidade carboxi-terminal do β-lactâmico incapaz de ser clivada do restante da molécula. Em conseqüência, a extremidade aminoterminal do peptídio adjacente não pode atacar o intermediário acil enzima, e a trans-

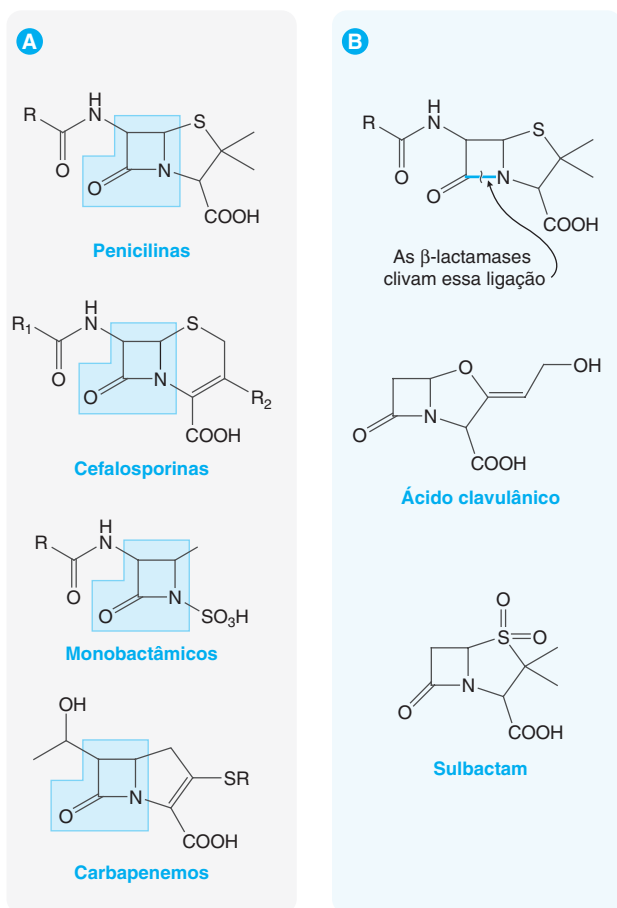



Fig. 33.6 Características estruturais dos antibióticos β-lactâmicos e dos inibidores da β-lactamase. **A.** Os membros da família dos β-lactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, monobactâmicos e carbapenemos) diferem uns dos outros na sua estrutura de arcabouço; cada um dos fármacos dessas subclasses também difere nos seus grupos R. Observe que o anel β-lactâmico de quatro membros é comum a todas as quatro famílias (*boxes em azul*); este anel é que confere aos agentes a sua capacidade de bloquear a reação de transpeptidação (bem como o seu nome). **B.** As bactérias que expressam β-lactamases são capazes de clivar a ligação β-lactâmica (*linha em azul*), que é necessária para a ação do antibiótico. Os inibidores da β-lactamase, o ácido clavulânico e o sulbactam atuam como chamariz através de sua ligação às enzimas β-lactamases (e, portanto, inibindo-as). Observe a semelhança estrutural entre os inibidores da β-lactamase e os antibióticos β-lactâmicos.

peptidase atinge um **complexo de "extremidade morta"** (Fig. 33.3). (Esse tipo de inibição enzimática irreversível é algumas vezes denominado **inibição de substrato suicida**.) Desde que as células estejam crescendo, a inibição da transpeptidase resulta em autólise mediada por autolisinas e morte celular. Por conseguinte, os β-lactâmicos são, via de regra, **bactericidas** para as bactérias em divisão ativa.

As subclasses de agentes β-lactâmicos são divididas em quatro famílias — as **penicilinas**, as **cefalosporinas** (que são subdivididas em quatro "gerações"), os **monobactâmicos** e os **carbapenemos**. Cada uma dessas subclasses difere estruturalmente nos substituintes químicos que estão fixados ao anel β-lactâmico (ver Fig. 33.6). Em geral, essas famílias resultaram dos esforços farmacológicos envidados nos laboratórios para melhorar o **espectro de ação** antibiótico da penicilina e permanecer à frente da disseminação da **resistência a antibióticos,** como foi observado no caso do soldado H. (É importante lembrar que o espectro de ação refere-se ao número e à variedade de espécies de bactérias contra as quais determinado antibiótico possui atividade bactericida ou bacteriostática. Por conseguinte, os β-lactâmicos de amplo espectro são tipicamente ativos contra bactérias Gram-negativas e também contra bactérias Gram-positivas, enquanto os β-lactâmicos de espectro estreito são tipicamente efetivos apenas contra microrganismos Gram-positivos.)

Como as transpeptidases bacterianas estão localizadas no espaço periplasmático entre a membrana citoplasmática e a parede celular, os β-lactâmicos precisam atravessar a parede celular e, no caso das bactérias Gram-negativas, a membrana externa para exercer seus efeitos. Por conseguinte, o espectro de ação de um agente β-lactâmico é determinado por dois fatores: o grau com que ele pode penetrar na membrana externa e na parede celular e, uma vez no espaço periplasmático, a sua capacidade de ligação às transpeptidases específicas. Os agentes tanto hidrofílicos quanto (em menor grau) hidrofóbicos difundem-se através da camada espessa de mureína das bactérias Gram-positivas, porém os agentes hidrofílicos passam através dos poros da membrana externa das bactérias Gram-negativas com muito mais facilidade que os agentes hidrofóbicos. Em conseqüência, os agentes hidrofílicos, como a **ampicilina**, a **amoxicilina** e, especialmente, a **piperacilina**, a **ticarcilina**, a **carbenicilina** e a **mezlocilina**, tendem a apresentar um amplo espectro de ação, enquanto os agentes hidrofóbicos, como a **oxacilina**, a **cloxacilina**, a **dicloxacilina**, a **nafcilina**, a **meticilina** e a **penicilina G** — estreitamente relacionada com o agente disponível aos soldados durante a Guerra da Coréia — tendem a exibir um espectro de ação estreito (ver discussão adiante para maiores detalhes). Isso significa que algumas bactérias Gram-negativas são inerentemente resistentes aos β-lactâmicos de espectro estreito, simplesmente em virtude da barreira de permeabilidade representada pela sua membrana externa. (De forma semelhante, as **bactérias intracelulares**, isto é, as bactérias que residem no interior das células humanas, como *Chlamydia*, também são, em geral, inerentemente resistentes aos β-lactâmicos, visto que as células dos mamíferos tendem a carecer de mecanismos de captação dos β-lactâmicos, e visto que essas bactérias tendem a apresentar uma arquitetura singular de sua parede celular ou a carecer de parede celular.)

O segundo fator que determina o espectro de ação de um β-lactâmico é a extensão com que o fármaco, após alcançar o espaço periplasmático, inibe determinada transpeptidase. Esse fator é determinado, em grande parte, pela afinidade do β-lactâmico pela transpeptidase. Conforme assinalado anteriormente, as bactérias possuem, tipicamente, diversas transpeptidases, que diferem de modo sutil na sua especificidade de substrato e atividade de ligação cruzada; essas diferenças tornam-se particularmente proeminentes entre os bacilos e os cocos. A maioria dos β-lactâmicos exibe seletividade para várias transpeptidases diferentes; outros, como o análogo da penicilina, a meticilina, que é utilizada contra o *S. aureus*, são específicos apenas para uma única enzima.

A resistência a antibióticos pode ser codificada por genes **cromossômicos** (**intrínsecos**) ou **adquiridos** (**extrínsecos**). No caso dos β-lactâmicos, a resistência cromossômica nas bactérias Gram-positivas é mais comumente conferida por uma mutação codificada cromossomicamente em um gene codificador de transpeptidase, que anula a capacidade da enzima de ligar-se a determinado β-lactâmico, ou pela aquisição de um gene que codifica uma transpeptidase com baixa afinidade pelo β-lactâmico. Esse mecanismo é a causa da resistência à meticilina no *S. aureus* e o mecanismo pelo qual os pneumococos adquirem resistência à penicilina. A resistência aos β-lactâmicos por transpeptidases alteradas constitui a exceção e não a

regra, visto que os β-lactâmicos são, em sua maioria, ativos contra múltiplas transpeptidases, as quais deveriam ser todas alteradas para abolir a eficiência desses fármacos.

A maior parte da resistência aos β-lactâmicos é conferida por proteínas denominadas **β-lactamases**, que são codificadas no cromossomo ou em **plasmídios** de DNA extracromossômicos. A aquisição de um plasmídio desse tipo constitui provavelmente o mecanismo pelo qual surgiu a resistência no *C. perfringens* que infectou o soldado H. Como o próprio nome sugere, as β-lactamases são enzimas que inativam os β-lactâmicos através da clivagem (hidrolítica) do anel β-lactâmico. Foram identificadas mais de 100 β-lactamases diferentes, exibindo, cada uma delas, atividade contra determinado β-lactâmico ou conjunto de β-lactâmicos. As β-lactamases são secretadas em bactérias Gram-positivas, ao passo que, nas bactérias Gram-negativas, essas enzimas são retidas no espaço periplasmático entre a parede celular e a membrana externa. As bactérias Gram-negativas produzem uma quantidade muito menor de β-lactamase do que as bactérias Gram-positivas. Entretanto, como as bactérias Gram-negativas concentram a β-lactamase no local onde ela é necessária, a enzima é mais efetiva para conferir resistência. Esse efeito de concentração, juntamente com a forte barreira de permeabilidade contra as penicilinas proporcionada pela membrana externa da bactéria, torna as bactérias Gram-negativas refratárias, em grande parte, à terapia com penicilina.

A codificação de numerosas β-lactamases em plasmídios possui importância clínica especial. Como os plasmídios são facilmente transferidos por conjugação de uma bactéria para outra, a resistência conferida pelo plasmídio pode disseminar-se rapidamente através de uma população de bactérias. Além disso, os plasmídios podem "pular cepas", disseminando a resistência de uma cepa para outra. Certos microrganismos, como *Klebsiella pneumoniae* e *E. coli*, também podem produzir **β-lactamases de espectro ampliado (ESBL)**, que os tornam resistentes à maioria dos antibióticos β-lactâmicos, incluindo as penicilinas e cefalosporinas e o monobactâmico **aztreonam**. Outras bactérias, como espécies de *Enterobacter*, podem hiperexpressar uma β-lactamase codificada por cromossomo, que produz uma resistência igualmente ampla aos β-lactâmicos. Houve dois tipos de respostas dos farmacologistas às β-lactamases. Em primeiro lugar, conforme assinalado anteriormente, foram desenvolvidas novas famílias de β-lactâmicos cujas estruturas os tornaram menos suscetíveis à clivagem pelas β-lactamases existentes. A segunda resposta foi a co-administração de β-lactâmicos com **inibidores da β-lactamase**, que são moléculas semelhantes aos β-lactâmicos e que se ligam às β-lactamases, impedindo-as, portanto, de destruir os antibióticos β-lactâmicos com os quais são co-administrados os inibidores da lactamase. Três exemplos de inibidores da β-lactamase são o **ácido clavulânico** (**clavulanato**), o **sulbactam** e o **tazobactam** (Fig. 33.6).

Os β-lactâmicos atuam de modo sinérgico com os **aminoglicosídios**, os inibidores bactericidas da síntese de proteínas discutidos no Cap. 32. (Para mais detalhes sobre o sinergismo, ver Cap. 39.) Os aminoglicosídios inibem a síntese de proteína através de sua ligação à subunidade ribossomal 30S no citoplasma da célula. Para ter acesso ao citoplasma, os aminoglicosídios devem sofrer difusão passiva através da parede celular antes de serem transportados ativamente através da membrana citoplasmática. Acredita-se que as paredes celulares de algumas bactérias, como os enterococos, sejam pouco permeáveis aos aminoglicosídios quando esses fármacos são administrados de modo isolado. Como os β-lactâmicos atuam aumentando a permeabilidade da parede celular, a co-administração de um β-lactâmico facilita a captação de um aminoglicosídio e, portanto, potencializa o seu efeito.

Uma questão interessante é saber se os aminoglicosídios retribuem esse efeito ao potencializar a atividade dos β-lactâmicos ou se, ao contrário, antagonizam os β-lactâmicos através da inibição da síntese de autolisinas. Com base em pesquisas com *Bacillus subtilis*, parece que as paredes celulares das bactérias contêm uma quantidade letal de autolisinas durante todo o crescimento celular e que as células restringem ativamente a atividade autolítica ao controlar o estado de ativação dessas proteínas. Esse achado sugere que a autólise não necessita da síntese *de novo* de autolisinas; por conseguinte, os aminoglicosídios não deveriam antagonizar os β-lactâmicos. De qualquer modo, o aspecto importante é o fato de que, *clinicamente, os β-lactâmicos e os aminoglicosídios são sinérgicos*.

Os efeitos adversos mais comuns da terapia com β-lactâmicos consistem em reações de hipersensibilidade. Por serem moléculas pequenas, não é de esperar que os β-lactâmicos possam, por si sós, estimular as respostas imunes, e, com efeito, esses fármacos não as estimulam. Entretanto, os anéis β-lactâmicos podem reagir com grupos amino nas proteínas, criando um complexo hapteno-carreador (Fig. 33.7). A seguir, o conjugado β-lactâmico–proteína pode desencadear uma resposta de hipersensibilidade. A mais temida dessas reações é a **anafilaxia**, que tipicamente ocorre dentro de 1 hora após a administração do fármaco, resultando em broncoespasmo, angioedema e/ou colapso cardiovascular. Além disso, podem ocorrer urticária, erupção medicamentosa morbiliforme, doença do soro e febre medicamentosa. As proteínas sobre a superfície dos eritrócitos

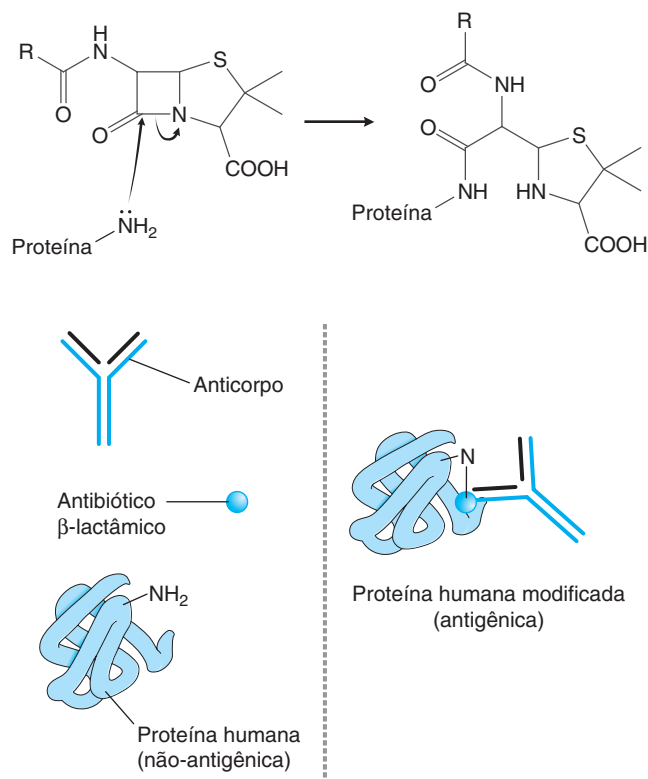



Fig. 33.7 Toxicidade dos beta-lactâmicos. Painel superior: os beta-lactâmicos podem modificar os grupos amino nas proteínas humanas, criando um hapteno β-lactâmico imunogênico. **Painel inferior:** na ausência de modificação, as proteínas humanas são, em geral, não-antigênicas. A modificação de proteínas endógenas pela adição de um antibiótico β-lactâmico resulta na formação de um novo determinante antigênico, que pode ser reconhecido como "não-próprio" pelos anticorpos do sistema imune do hospedeiro.

também podem ser modificadas pela penicilina, resultando em anemia hemolítica auto-imune induzida por fármacos. Raramente, os antibióticos β-lactâmicos provocam lúpus induzido por fármaco. Na maioria dos indivíduos, esse processo depende acentuadamente da dose: a probabilidade de uma reação de hipersensibilidade aumenta com cada administração de um β-lactâmico. Os β-lactâmicos de determinada classe freqüentemente exibem reação cruzada entre si; todavia, os β-lactâmicos de uma classe exibem menos freqüentemente reação cruzada com β-lactâmicos de outra classe. Os pacientes com alergia à penicilina não devem receber ampicilina nem carbapenemos, devido ao elevado risco de reatividade cruzada. Os pacientes com alergia à penicilina que não seja anafilaxia podem receber uma cefalosporina. O **aztreonam** (um monobactâmico) é singular, visto que não apresenta nenhuma reatividade cruzada com as penicilinas ou carbapenemos; entretanto, a reatividade cruzada entre o aztreonam e a ceftazidima (uma cefalosporina), devido a uma cadeia lateral compartilhada, já está bem estabelecida.

Antibióticos Beta-Lactâmicos: Agentes Específicos

Penicilinas

Conforme assinado anteriormente, existem quatro subclasses estruturalmente distintas de antibióticos β-lactâmicos (ver Fig. 33.6A). A primeira dessas subclasses, as penicilinas, pode ser ainda subdividida em cinco grupos, com base nos seus espectros de ação.

O primeiro grupo de penicilinas inclui a **penicilina G**, que é administrada por via intravenosa, e a **penicilina V**, o seu correspondente oral. A penicilina G é de uso mais disseminado do que a penicilina V; esta última é administrada principalmente no tratamento de infecções aeróbicas-anaeróbicas mistas da cabeça e pescoço, como abscessos dentários. Além disso, a penicilina V é utilizada na prevenção da febre reumática recidivante em pacientes com episódio anterior e da celulite estreptocócica recorrente em pacientes com linfedema. A penicilina G é utilizada no tratamento de infecções graves por bactérias Gram-positivas, como pneumococo e *S. pyogenes* (algumas cepas de cada um deles), diplococos Gram-negativos, como espécies de *Neisseria* (exceto *N. gonorrhoeae* produtora de penicilinase), bacilos Gram-positivos do gênero *Clostridium*, a maioria dos anaeróbios (à exceção de *Bacteroides*) e espiroquetas, como sífilis e *Leptospira*. A penicilina G em alta dose pode provocar convulsões, além das reações de hipersensibilidade e exantema já mencionadas. Todas as penicilinas podem causar nefrite intersticial aguda. As interações medicamentosas são raras, porém os efeitos anticoagulantes da varfarina podem ser potencializados pela administração concomitante de penicilina.

O segundo grupo é constituído pelas **penicilinas antiestafilocócicas**, incluindo **oxacilina**, **cloxacilina**, **dicloxacilina**, **nafcilina** e **meticilina**. Esses fármacos são estruturalmente resistentes à β-lactamase estafilocócica, que é codificada por genes de plasmídios na maioria dos microrganismos isolados na clínica. Todavia, em virtude de sua relativa hidrofobicidade, as penicilinas antiestafilocócicas carecem de atividade contra as bactérias Gram-negativas. (Convém lembrar também que a meticilina liga-se apenas a uma única transpeptidase.) Por conseguinte, esses agentes são utilizados, em sua maior parte, no tratamento de infecções da pele e dos tecidos moles ou infecções documentadas por *S. aureus* sensível à meticilina. O uso das penicilinas antiestafilocócicas orais (cloxacilina e dicloxacilina) é limitado em virtude de seus efeitos adversos gastrintestinais (náusea, vômitos e diarréia associada a antibióticos), bem como devido ao desenvolvimento secundário de colite por *C. difficile*. Os efeitos adversos da nafcilina IV incluem flebite no local de injeção; ocorrem agranulocitose e nefrite intersticial aguda numa maior taxa, em comparação com outras penicilinas. O uso da oxacilina é limitado pela sua hepatotoxicidade, que é reversível com a interrupção do fármaco. A utilidade das penicilinas antiestafilocócicas no tratamento do *S. aureus* tem sido reduzida pelo aparecimento de cepas de SARM. Quando se detecta um caso de SARM no hospital, são tomadas precauções especiais para impedir a sua disseminação para outros pacientes. Os pacientes com infecção por SARM são tipicamente tratados com vancomicina.

A **ampicilina** e a **amoxicilina** são membros do terceiro grupo de penicilinas, as aminopenicilinas, que possuem um grupo amino de carga positiva na cadeia lateral. Essa carga positiva aumenta a difusão através dos canais de porina mas não confere resistência às β-lactamases. Esses agentes mostram-se efetivos contra uma variedade de cocos Gram-positivos; cocos Gram-negativos, como *Neisseria gonorrhoeae* e *N. meningitidis*, e bacilos Gram-negativos, como *E. coli* e *H. influenzae*, porém o seu espectro é limitado pela sua sensibilidade à maioria das β-lactamases. A ampicilina IV é utilizada mais comumente no tratamento de infecções enterocócicas invasivas e da meningite por *Listeria*; a amoxicilina oral é prescrita no tratamento de infecções otorrinolaringológicas não-complicadas, na prevenção da endocardite em pacientes de alto risco submetidos a procedimentos dentários e como componente da terapia de combinação para a infecção causada por *Helicobacter pylori*. O efeito adverso mais comum consiste em exantema não-urticariforme. O espectro de ambos os agentes é ampliado quando são co-administrados com inibidores da β-lactamase, como ácido clavulânico (como amoxicilina) ou sulbactam (como ampicilina) para tratamento de infecções por microrganismos produtores de β-lactamase, como *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* e anaeróbios.

Os agentes incluídos no quarto grupo das penicilinas, as carboxipenicilinas, também possuem amplo espectro de ação. O grupo carboxila da cadeia lateral fornece uma carga negativa que confere resistência a algumas β-lactamases; todavia, é menos efetivo do que um grupo amino de carga positiva no processo de facilitar a difusão através dos canais de porina. Para superar essa limitação na difusão, são administradas altas doses. A resistência às β-lactamases codificadas por cromossomos de *Enterobacter* e *Pseudomonas* faz com que esses microrganismos sejam incluídos no espectro das carboxipenicilinas. Esse grupo é constituído de dois membros: a **carbenicilina** e a **ticarcilina**.

Um quinto grupo, as ureidopenicilinas, é representado pela **piperacilina** e **mezlocilina**. Esses fármacos possuem cargas tanto positivas quanto negativas em suas cadeias laterais e, em geral, são mais potentes do que as carboxipenicilinas. Seu espectro de ação assemelha-se ao das carboxipenicilinas; além disso, exibem atividade contra *Klebsiella* e contra enterococos.

Cefalosporinas

As cefalosporinas diferem estruturalmente das penicilinas pela presença de um anel acessório de seis membros, e não de cinco membros, fixado ao anel β-lactâmico (Fig. 33.6).

As cefalosporinas de primeira geração (**cefazolina** e **cefalexina**) mostram-se ativas contra espécies Gram-positivas bem como contra os bacilos Gram-negativos *Proteus mirabilis* e

E. coli, que causam infecções do trato urinário, e *Klebsiella pneumoniae*, que provoca pneumonia além de infecções do trato urinário. Esses agentes mostram-se sensíveis a muitas β-lactamases, porém são resistentes à β-lactamase de *K. pneumoniae* codificada por cromossomo e à β-lactamase estafilocócica comum. Tanto a cefalexina quanto a cefazolina são utilizadas no tratamento de infecções da pele dos tecidos moles; a cefazolina também é utilizada para profilaxia cirúrgica.

As cefalosporinas de segunda geração podem ser divididas em dois grupos. A **cefuroxima**, que representa o primeiro grupo, possui atividade aumentada contra *H. influenzae* em comparação com as cefalosporinas de primeira geração; o **cefotetan** e a **cefoxitina**, que representam o segundo grupo, exibem atividade aumentada contra *Bacteroides*. Além disso, as cefalosporinas de segunda geração mostram-se geralmente resistentes a maior número de β-lactamases do que as cefalosporinas de primeira geração. Por conseguinte, a cefuroxima é freqüentemente utilizada no tratamento da pneumonia adquirida na comunidade, enquanto o cefotetan é prescrito no tratamento de infecções intra-abdominais e pélvicas, incluindo a doença inflamatória pélvica. Os efeitos adversos desses fármacos incluem diarréia, ligeira elevação das enzimas hepáticas e reações de hipersensibilidade; raramente, podem ocorrer agranulocitose ou nefrite intersticial.

As cefalosporinas de terceira geração (**ceftriaxona** e **cefotaxima**) são resistentes a muitas β-lactamases e, por conseguinte, mostram-se altamente ativas contra Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Proteus* indol-positivo, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* e *Citrobacter*) e contra *Neisseria* e *H. influenzae*. As cefalosporinas de terceira geração são menos ativas contra microrganismos Gram-positivos do que os fármacos de primeira geração; apesar disso, possuem boa atividade contra *S. pneumoniae* de sensibilidade intermediária à penicilina (embora possa ocorrer resistência às cefalosporinas). Os usos comuns incluem tratamento das infecções das vias respiratórias inferiores, meningite por *S. pneumoniae* adquirida na comunidade, infecção gonocócica não-complicada, endocardite com cultura negativa e doença de Lyme complicada. Além dos efeitos adversos já mencionados, a ceftriaxona pode causar hepatite colestática. A **ceftazidima** é a última cefalosporina de terceira geração comumente utilizada; seu espectro de ação difere dos outros dois agentes pela sua atividade antipseudomonas significativa e atividade mínima contra microrganismos Gram-positivos. É utilizada predominantemente no tratamento de infecções bacterianas Gram-negativas hospitalares e infecções documentadas por *P. aeruginosa*, bem como na forma de terapia empírica para pacientes neutropênicos com febre. Todavia, as bactérias Gram-negativas que adquiriram atividade de β-lactamase de espectro ampliado mostram-se resistentes às cefalosporinas de terceira geração.

A **cefepima** é a única cefalosporina de quarta geração atualmente disponível. A exemplo da ceftriaxona, mostra-se altamente ativa contra Enterobacteriaceae, *Neisseria*, *H. influenzae* e contra microrganismos Gram-positivos; além disso, é tão ativa quanto a ceftazidima contra *P. aeruginosa*. A cefepima também é mais resistente às β-lactamases de *Enterobacter* codificadas por cromossomos do que as cefalosporinas de terceira geração. Entretanto, ao contrário da ceftazidima, a cefepima não é aprovada para o tratamento da meningite. Um efeito adverso incomum consiste no desenvolvimento de auto-anticorpos contra antígenos eritrocitários, tipicamente sem hemólise significativa.

Conforme assinalado anteriormente, as cefalosporinas geralmente podem ser utilizadas em pacientes com alergia não-potencialmente fatal às penicilinas. Todavia, as cefalosporinas podem causar reações de hipersensibilidade e, por conseguinte, devem ser evitadas em pacientes com hipersensibilidade reconhecida a esses fármacos. É interessante assinalar que o **cefotetan** e a **cefoperazona** contêm uma cadeia lateral de N-metiltiotetrazol (NMTT), que produz dois efeitos adversos singulares. O primeiro deles consiste numa síndrome de intolerância ao álcool, conhecida como **reação semelhante ao dissulfiram** (o dissulfiram é um fármaco que inibe o metabolismo do álcool; ver Cap. 17). O segundo envolve um efeito sobre o metabolismo da vitamina K, resultando em síntese diminuída dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K. Por conseguinte, o cefotetan e a cefoperazona devem ser utilizados com cautela em pacientes em uso de varfarina, bem como naqueles com anormalidades subjacentes da coagulação (ver Cap. 22). O cefotetan, a exemplo da maioria das cefalosporinas, também pode provocar hemólise mediada por anticorpos.

Monobactâmicos e Carbapenemos

O único monobactâmico disponível, o **aztreonam**, mostra-se ativo contra a maioria das bactérias Gram-negativas, incluindo *P. aeruginosa*, porém carece de atividade contra os microrganismos Gram-positivos. Entretanto, as bactérias Gram-negativas com β-lactamases de espectro ampliado são resistentes. O aztreonam mostra-se particularmente útil para pacientes com grave alergia à penicilina que apresentam afecções causadas por microrganismos Gram-negativos resistentes; seu uso é limitado devido à ocorrência de flebite no local de administração IV, e a sua meia-vida curta exige doses a intervalos freqüentes.

Existem três carbapenemos utilizados na prática clínica: o **imipenem**, o **meropenem** e o **ertapenem**. Todos os três possuem amplo espectro e proporcionam uma cobertura contra a maioria dos microrganismos Gram-positivos, Gram-negativos e anaeróbicos. Nenhum deles é ativo contra SARM, VER ou *Legionella*. É importante observar que o ertapenem é muito menos ativo contra *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* do que os outros dois agentes, e o seu benefício consiste na administração de uma dose única ao dia. Como o imipenem é inativado pela enzima renal humana desidropeptidase I, esse fármaco é sempre co-administrado como o inibidor da desidropeptidase, a **cilastatina**. Nem o meropenem nem o ertapenem são inativados pela enzima renal. Todos os três fármacos podem causar reações de hipersensibilidade e flebite no local de administração IV. O imipenem e o meropenem em níveis plasmáticos elevados podem causar convulsões. O probenecid pode aumentar os níveis de meropenem, e todos os três agentes podem diminuir os níveis de valproato.

AGENTES ANTIMICOBACTERIANOS

Etambutol, Pirazinamida e Isoniazida

O **etambutol**, a **pirazinamida** e a **isoniazida (INH)** são três dos cinco agentes de primeira linha utilizados no tratamento da tuberculose (os outros dois são a rifampicina e a estreptomicina, ambas discutidas no Cap. 32). Os pacientes com tuberculose ativa e sem história de tratamento prévio começam com um esquema de quatro fármacos se a prevalência local de resistência à isoniazida for superior a 4%. Se a resistência à isoniazida for rara, pode-se utilizar um esquema de três fármacos sem etambutol (ver Cap. 39).

O etambutol, um agente bacteriostático, diminui a síntese de arabinogalactano através da inibição da arabinosil transferase,

que adiciona unidades de arabinose à cadeia de arabinogalactano em crescimento. A pirazinamida e a INH inibem a síntese de ácido micólico. A pirazinamida é um pró-fármaco, que precisa ser convertido em sua forma ativa, o ácido pirazinóico, pela enzima pirazinamidase. O ácido pirazinóico inibe a FAS1, a enzima que sintetiza os ácidos graxos precursores do ácido micólico. A isoniazida e o agente de segunda linha relacionado, a **etionamida**, são dirigidos contra o complexo FAS2 e são bactericidas, embora o mecanismo exato de ação de destruição das bactérias permaneça desconhecido. Os alvos dos dois agentes antimicobacterianos estão resumidos na Fig. 33.4.

O tratamento da tuberculose ativa exige o uso de múltiplos fármacos. Como a resistência aos agentes antimicobacterianos ocorre habitualmente por mutação, um forte argumento a favor dessa estratégia baseia-se na freqüência de mutações de resistência e no número de bactérias presentes numa infecção clínica. Cada lesão tuberculosa no pulmão infectado pode conter 10^8 bactérias. A freqüência de mutantes resistentes a qualquer fármaco antimicobacteriano administrado isoladamente é de cerca de 1 em 10^6 bactérias. Essa freqüência significa que, em cada lesão tuberculosa, cerca de 100 bactérias, em média, já estarão resistentes a um agente antimicobacteriano, mesmo antes da administração do fármaco. A terapia de combinação com apenas dois fármacos diminui a probabilidade de resistência preexistente para apenas uma bactéria em 10^{12}, e o tratamento com quatro fármacos reduz essa probabilidade para 1 em 10^{24} (ver Cap. 39). Embora esses números ainda não estivessem disponíveis quando o Dr. Pierce solicitou um suprimento de isoniazida, ele sabia, com base numa análise qualitativa, que ele poderia aumentar ao máximo a probabilidade de sobrevida de seu paciente e de sua recuperação da tuberculose ao combinar a estreptomicina com isoniazida, um agente antimicobacteriano seletivo introduzido em 1952.

Os agentes antimicobacterianos podem produzir diversos efeitos adversos. O etambutol está associado com neurite óptica; os pacientes aos quais se administra esse fármaco relatam a ocorrência de comprometimento da acuidade visual, perda da discriminação para cores, constrição dos campos visuais e/ou escotomas centrais e periféricos. Em geral, os sintomas aparecem depois de mais de um mês de terapia e são reversíveis; entretanto, foi relatada a ocorrência de cegueira irreversível de início súbito. Por conseguinte, os pacientes em uso de etambutol devem efetuar um exame oftalmológico mensalmente para avaliar tanto a acuidade visual quanto a discriminação para cores. A pirazinamida está associada a artralgias e à hiperuricemia (habitualmente assintomática); entretanto, o aspecto mais importante é que esse fármaco produz comumente hepatotoxicidade, que pode ser grave e irreversível. Enquanto os pacientes que apresentam hepatotoxicidade leve causada pela INH podem tomar novamente o fármaco, aqueles que apresentam hepatotoxicidade induzida pela pirazinamida não devem ser novamente expostos ao fármaco. A isoniazida está associada à hepatite, bem como à neuropatia periférica. A hepatotoxicidade induzida pela INH pode ser leve, manifestando-se apenas na forma de elevação mínima das enzimas hepáticas que não exige a interrupção do fármaco (ocorrendo em 10 a 20% dos pacientes), ou pode ser grave, levando ao desenvolvimento de hepatite sintomática (que ocorre em 0,1% dos pacientes, com risco aumentado em pacientes idosos que apresentam doença hepática subjacente e que também fazem uso da rifampicina). As manifestações neurológicas da toxicidade da INH consistem em parestesias, neuropatia periférica e ataxia; essa toxicidade deve-se à inibição competitiva da piridoxina pela INH na síntese de neurotransmissores e pode ser evitada com a suplementação de piridoxina. A isoniazida também pode inibir ou induzir as enzimas do citocromo P450 e, portanto, pode interagir com vários outros fármacos, incluindo a rifampicina, os medicamentos anticonvulsivantes, carbamazepina e fenitoína, os antifúngicos de tipo azólico e o álcool.

A resistência a esses fármacos e aos agentes antimicobacterianos em geral resulta de mutações cromossômicas. Com mais freqüência, a resistência ao etambutol resulta de mutações no gene da arabinosil transferase, algumas das quais causam hiperexpressão da enzima alvo. Em geral, a resistência à isoniazida resulta de uma mutação inativadora na enzima micobacteriana, a **catalase-peroxidase**, que converte a isoniazida em sua forma antimicobacteriana. As mutações no gene INHA, que é necessário para síntese de ácido micólico, também conferem resistência à INH. A resistência à pirazinamida deve-se, em geral, a mutações no gene da pirazinamidase, resultando na incapacidade de converter o pró-fármaco em sua forma ativa.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

A parede celular das bactérias oferece diversos alvos antibacterianos exclusivos para médicos e farmacologistas. Essa estrutura, que consiste em uma rede tridimensional de polímeros de peptídio–açúcar de ligação cruzada, denominados *mureína*, é sintetizada em três fases: (1) síntese de monômeros de mureína, (2) polimerização dos monômeros em polímeros de mureína e (3) ligação cruzada dos polímeros para completar a parede.

Os agentes antibacterianos atuam em todas as três fases da síntese da parede celular: a fosfomicina e a ciclosserina atuam na primeira fase; a vancomicina, a teicoplanina e a bacitracina exercem a sua ação na segunda fase; e os β-lactâmicos, que constituem o grupo maior e mais importante, atuam na terceira fase. Os β-lactâmicos — que incluem as penicilinas, as cefalosporinas, os monobactâmicos e os carbapenemos — são bactericidas; a morte celular autolítica resulta mais provavelmente da ação não-controlada das proteínas de remodelagem da parede, denominadas *autolisinas*. As diferenças estruturais e químicas entre os β-lactâmicos determinam seus espectros de atividade contra bactérias com diferentes arquiteturas da parede celular.

A resistência aos antibióticos β-lactâmicos é geralmente conferida por β-lactamases codificadas por plasmídios. Os farmacologistas superaram esse mecanismo de resistência (1) com o desenvolvimento de novos agentes β-lactâmicos como, por exemplo, as cefalosporinas de segunda e de terceira geração que são resistentes à degradação por numerosas β-lactamases e (2) com a co-administração de "chamarizes" β-lactâmicos, como o ácido clavulânico e o sulbactam, que atuam como inibidores da β-lactamase. Como as β-lactamases podem ser codificadas em plasmídios, podem disseminar-se através de populações bacterianas (e humanas) com grande velocidade, tornando o desenvolvimento de antibióticos uma contínua "corrida armamentista".

Os agentes antimicobacterianos atuam através do bloqueio de várias etapas na síntese de moléculas, como o ácido micólico e o arabinogalactano, que são exclusivas da parede celular das micobactérias. Tipicamente, a resistência a esses agentes deve-se à ocorrência de mutações; entretanto, a terapia de combinação é de suma importância para evitar o desenvolvimento de resistência por mutações. As futuras inovações provavelmente deverão incluir o desenvolvimento de novos agentes dirigidos contra os outros alvos moleculares exclusivos apresentados pela bioquímica da parede celular bacteriana.

Leituras Sugeridas

Brennan PJ. The envelope of mycobacteria. *Annu Rev Biochem* 1995;64:29–63. (*Revisão da estrutura, da composição e da síntese da parede celular das micobactérias*.)

Cosgrove SE, Carroll KC, Perl TM. *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Clin Infect Dis* 2005;39: 539–545. (*Relato recente de VISA e VRSA, incluindo definições, fatores de risco e mecanismos de resistência*.)

El Zoeiby A, Sanschagrin F, Levesque RC. Structure and function of the Mur enzymes: development of novel inhibitors. *Mol Microbiol* 2003;47:1–12. (*Revisão da estrutura, da ação catalítica e da inibição de MurA-MurF*.)

Gale EF, Cundliffe E, Reynolds PE, et al. *The Molecular Basis of Antibiotic Action*. 2nd ed. London: John Wiley; 1981. (*Texto clássico sobre antibióticos que descreve as experiências que resultaram na descoberta de muitos dos mecanismos de ação comentados neste capítulo*.)

Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005;352:380–391. (*Revisão da farmacologia de beta-lactamases recentemente desenvolvidas*.)

Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804–809. (*Revisão abrangente da literatura sobre as reações às cefalosporinas em pacientes com história pregressa de alergia à penicilina*.)

Paterson DL, Bonomo DA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657–686. (*Revisão da microbiologia, da transmissão e do tratamento com beta-lactamases de espectro ampliado*.)

Rattan A, Kalia A, Ahmad N. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: molecular perspectives. *Emerg Infect Dis* 1998; 4:195–209. (*Discute o problema de resistência aos fármacos na tuberculose*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 33 Farmacologia das Infecções Bacterianas: Síntese da Parede Celular

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DA SÍNTESE DE MONÔMEROS DE MUREÍNA *Mecanismo — Ver fármaco específico*				
Fosfomicina **Fosmidomicina**	Infecções do trato urinário por microrganismos Gram-negativos: *E. coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Clostridia*	Cefaléia, diarréia, náusea	Hipersensibilidade à fosfomicina ou fosmidomicina	Análogos do fosfoenolpiruvato (PEP), que inibem a enol piruvato transferase bacteriana através de modificação covalente do sítio ativo da enzima, inibindo, assim, a síntese de UDP–NAM a partir da UDP–NAG Sinergismo com β-lactâmicos, aminoglicosídios e fluoroquinolonas Diminuição da absorção quando co-administrados com antiácidos ou agentes de motilidade
Ciclosserina	*M. tuberculosis* Complexo *M. avium*	*Convulsões* Sonolência, neuropatia periférica, psicose	Epilepsia Depressão, ansiedade, psicose Insuficiência renal grave Abuso de álcool	Inibe tanto a alanina racemase quanto a D-Ala-D-Ala sintetase O álcool, a isoniazida e a etionamida potencializam a toxicidade da ciclosserina A piridoxina pode evitar a neuropatia periférica induzida pela ciclosserina A ciclosserina inibe o metabolismo hepático da fenitoína
Bacitracina	Infecções cutâneas e oculares (uso tópico) Descontaminação GI de *C. difficile* ou de enterococos resistentes à vancomicina (oral)	*Se ocorrer absorção sistêmica: nefrotoxicidade, neurotoxicidade, supressão da medula óssea* Com aplicação tópica: dermatite de contato, visão embaçada, olhos vermelhos	Co-administração com agentes nefrotóxicos ou agentes bloqueadores neuromusculares (contra-indicação para administração oral de bacitracina)	Inibe a desfosforilação do pirofosfato de bactoprenol
INIBIDORES DA SÍNTESE DE POLÍMEROS DE MUREÍNA *Mecanismo — Ligam-se à extremidade terminal D-Ala-D-Ala da unidade de monômeros de mureína e inibem a transglicosidase, impedindo, assim, a adição de unidades de mureína à cadeia do polímero em crescimento*				
Vancomicina **Teicoplanina**	Infecções por *S. aureus* resistente à meticilina (IV) Enterocolite por *C. difficile* (oral)	*Neutropenia, ototoxicidade, nefrotoxicidade, anafilaxia* "Síndrome do homem vermelho" (rubor e eritrodermia), febre medicamentosa, exantema por hipersensibilidade	Soluções contendo glicose em pacientes com alergia conhecida ao milho	Nefrotoxicidade aumentada com aminoglicosídios Pode-se evitar a "síndrome do homem vermelho" ao diminuir a velocidade de infusão ou com pré-administração de anti-histamínicos A resistência à vancomicina surge mais comumente através da aquisição de enzimas de codificação do DNA, que catalisam a formação de D-Ala-D-Ala lactato A teicoplanina não é utilizada clinicamente nos Estados Unidos
INIBIDORES DA LIGAÇÃO CRUZADA DE POLÍMEROS: PENICILINAS *Mecanismo — Os β-lactâmicos inibem a transpeptidase através da formação de um intermediário acil enzima covalente ("extremidade morta"). As penicilinas possuem um anel acessório de cinco membros fixado ao anel β-lactâmico*				
Penicilina G **Penicilina V**	*S. aureus* e *S. pyogenes* sensíveis à penicilina, anaeróbios orais, *N. meningitidis*, espécies de clostrídios Sífilis Framboesia Leptospirose Profilaxia da febre reumática (penicilina V)	*Convulsões, enterocolite pseudomembranosa, eosinofilia induzida por fármacos, anemia hemolítica, neuropatia, nefrite intersticial aguda, anafilaxia* Exantema, febre, reação no local de injeção, reação de Jarisch Herxheimer quando utilizadas no tratamento da sífilis	Hipersensibilidade às penicilinas	A penicilina G é a preparação intravenosa, a penicilina V é a preparação oral Os efeitos anticoagulantes da varfarina podem ser potencializados com a administração concomitante de penicilina A penicilina G intravenosa é preferida à penicilina V oral no hospital Sensíveis às β-lactamases

Oxacilina **Cloxacilina** **Dicloxacilina** **Nafcilina** **Meticilina**	Infecções da pele ou dos tecidos moles ou infecção sistêmica por *S. aureus* produtor de β-lactamase e sensível à meticilina	Diarréia, náusea, vômitos, enterocolite pseudomembranosa (cloxacilina, dicloxacilina) Hepatite (oxacilina) Nefrite intersticial, flebite (nafcilina)	Hipersensibilidade às penicilinas	Resistentes às β-lactamases Atividade antibacteriana de espectro estreito; utilizadas principalmente nas infecções da pele e dos tecidos moles ou infecções documentadas por *S. aureus* sensível à meticilina
Ampicilina **Amoxicilina** **Amoxicilina/ácido clavulânico** **Ampicilina/sulbactam**	Infecções enterocócicas invasivas e meningite por *Listeria* (ampicilina) Infecções otorrinolaringológicas não-complicadas, prevenção da endocardite, profilaxia para a cirurgia dentária, componente da terapia de combinação para a infecção por *Helicobacter pylorii (amoxicilina)* Microrganismos produtores de β-lactamase, como *S. aureus*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* anaeróbios (amoxicilina/ácido clavulânico, ampicilina/sulbactam)	Exantema, náusea, vômitos, diarréia	Hipersensibilidade às penicilinas	Atividade antibacteriana de amplo espectro A ampicilina e a amoxicilina são sensíveis à β-lactamase na forma de fármacos administrados isoladamente; o ácido clavulânico e o sulbactam são inibidores da β-lactamase O grupo amino de carga positiva na cadeia lateral aumenta a difusão através dos canais de porina das bactérias Gram-negativas
Carbenicilina **Ticarcilina** **Piperacilina** **Mezlocilina**	Utilizadas primariamente como tratamento ou profilaxia contra infecção por *P. aeruginosa* Pneumonia hospitalar causada por microrganismos Gram-negativos resistentes	Iguais aos da ampicilina e da amoxicilina	Hipersensibilidade às penicilinas	Atividade antibacteriana de amplo espectro, porém utilizadas primariamente contra *P. aeruginosa* Em geral, sensíveis à β-lactamase A carbenicilina e a ticarcilina possuem um grupo carboxila na cadeia lateral, que confere resistência a algumas β-lactamases Em geral, a piperacilina e a mezlocilina são mais potentes do que a carbenicilina e a ticarcilina contra um espectro semelhante de microrganismos; ao contrário da carbenicilina e ticarcilina, a piperacilina e a mezlocilina também são ativas contra *Klebsiella* e enterococos
INIBIDORES DA LIGAÇÃO CRUZADA DE POLÍMEROS: CEFALOSPORINAS ***Mecanismo — Os β-lactâmicos inibem a transpeptidase formando um intermediário acil enzima covalente ("extremidade morta"). As cefalosporinas possuem um anel acessório de seis membros fixado ao anel β-lactâmico***				
Cefazolina **Cefalexina**	*Proteus mirabilis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* Infecções da pele e dos tecidos moles Profilaxia cirúrgica	*Enterocolite pseudomembranosa, leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidade* Náusea, vômitos, diarréia, exantema	Hipersensibilidade às cefalosporinas (raramente reação cruzada com as penicilinas)	Cefalosporinas de primeira geração Cobertura relativamente boa contra microrganismos Gram-positivos Sensíveis a muitas β-lactamases
Cefuroxima **Cefotetan** **Cefoxitina**	*H. influenzae* (cefuroxima) *H. influenzae*, *Enterobacter* spp., *Neisseria* spp., *P. mirabilis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* (cefotetan e cefoxitina)	Iguais aos da cefazolina, exceto que o cefotetan pode produzir uma reação semelhante ao dissulfiram com o consumo de álcool e bloquear a síntese dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K	Hipersensibilidade às cefalosporinas (raramente reação cruzada com as penicilinas)	Cefalosporinas de segunda geração Cobertura relativamente mais ampla contra microrganismos Gram-negativos em comparação com as cefalosporinas de primeira geração Mais resistentes às beta-lactamases do que as cefalosporinas de primeira geração A cefuroxima é primariamente utilizada na pneumonia adquirida na comunidade O cefotetan e a cefoxitina são primariamente utilizados no tratamento de infecções intra-abdominais e pélvicas

(*Continua*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 33 Farmacologia das Infecções Bacterianas: Síntese da Parede Celular** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DA LIGAÇÃO CRUZADA DE POLÍMEROS: CEFALOSPORINAS *Mecanismo — Os β-lactâmicos inibem a transpeptidase formando um intermediário acil enzima covalente ("extremidade morta"). As cefalosporinas possuem um anel acessório de seis membros fixado ao anel β-lactâmico*				
Cefotaxima **Ceftizoxima** **Ceftriaxona** **Cefoperazona** **Ceftazidima**	*N. gonorrhoeae*, *Borrelia burgdorferi*, *H. influenzae*, a maioria das *Enterobacteriaceae* (ceftriaxona) *H. influenzae* (cefotaxima) *P. aeruginosa* (ceftazidima)	Iguais aos da cefazolina, exceto que a ceftriaxona pode causar hepatite colestática, enquanto a cefoperazona pode provocar uma reação semelhante ao dissulfiram com o consumo de álcool e bloquear síntese dos fatores da coagulação dependentes da vitamina K	Hipersensibilidade às cefalosporinas (raramente reação cruzada com as penicilinas)	Cefalosporinas de terceira geração Maior penetração das cefalosporinas no SNC Resistentes a muitas beta-lactamases Altamente ativas contra *Enterobacteriaceae*, porém exibem menor atividade do que as cefalosporinas de primeira geração contra microrganismos Gram-positivos
Cefepima	*Enterobacteriaceae*, *Neisseria*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, microrganismos Gram-positivos	Iguais aos da cefazolina, exceto que a cefepima pode provocar a formação de auto-anticorpos antieritrocitários sem hemólise significativa	Hipersensibilidade às cefalosporinas (raramente reação cruzada com as penicilinas)	Cefalosporina de quarta geração Resistente a muitas beta-lactamases
INIBIDORES DA LIGAÇÃO CRUZADA DE POLÍMEROS: MONOBACTÂMICOS/CARBAPENEMOS *Mecanismo — Os β-lactâmicos inibem a transpeptidase através da formação de um intermediário acil enzima covalente ("extremidade morta")*				
Aztreonam	Bactérias Gram-negativas Utilizado em pacientes alérgicos às penicilinas	Iguais aos das penicilinas	Hipersensibilidade ao aztreonam	Monobactâmico Nenhuma cobertura contra microrganismos Gram-positivos
Imipenem/cilastatina **Meropenem** **Ertapenem**	Bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, exceto SARM, ERV e *Legionella* (o ertapenem não é ativo contra *Pseudomonas* ou *Acinetobacter*)	Iguais aos das penicilinas Além disso, a presença de altos níveis plasmáticos de imipenem e de meropenem pode causar convulsões	Hipersensibilidade ao imipenem, meropenem ou ertapenem	A cilastatina inibe a desidropeptidase I renal, que, de outro modo, inativaria o imipenem O probenecid pode aumentar os níveis de meropenem Todos os três agentes diminuem os níveis de valproato
AGENTES ANTIMICOBACTERIANOS *Mecanismo — Ver fármaco específico*				
Etambutol	Espécies de *Mycobacterium*	*Neurite óptica, cegueira, neuropatia periférica, neutropenia, trombocitopenia* Hiperuricemia, mania, náusea, vômitos	Neurite óptica conhecida Pacientes incapazes de relatar a ocorrência de alterações visuais, como crianças pequenas Co-administração com antiácidos	Diminui a síntese de arabinogalactano através da inibição da arabil transferase, que adiciona unidades de arabinose à cadeia de arabinogalactano em crescimento Micobacteriostático, é utilizado em associação com outros antimicobacterianos, incluindo rifampicina e estreptomicina
Pirazinamida	Espécies de *Mycobacterium*	*Anemia, hepatotoxicidade* Artralgias, hiperuricemia (habitualmente assintomática)	Gota aguda Disfunção hepática grave	A pirazinamida é um pró-fármaco que deve ser convertido em sua forma ativa, o ácido pirazinóico, que inibe a ácido graxo sintetase 1 (FAS1) Utilizado em associação com outros antimicobacterianos, incluindo a rifampicina e a estreptomicina
Isoniazida **Etionamida**	Espécies de *Mycobacterium*	*Hepatite, neurotoxicidade (parestesias, neuropatia periférica, ataxia), lúpus eritematoso sistêmico, convulsões, anormalidades hematológicas*	Doença hepática ativa	Inibem a síntese de ácido micólico ao utilizar como alvo a ácido graxo sintetase 2 (FAS2) Podem inibir ou induzir as enzimas do citocromo P450 e, por conseguinte, interagir com outros fármacos, como rifampicina, medicações anticonvulsivantes (carbamazepina e fenitoína), antifúngicos azólicos, álcool Micobactericidas e utilizadas em associação com outros antimicobacterianos, incluindo rifampicina e estreptomicina A neurotoxicidade da isoniazida pode ser evitada com suplementação de piridoxina

34

Farmacologia das Infecções Fúngicas

April W. Armstrong e Charles R. Taylor

Introdução
Caso
Bioquímica da Membrana e da Parede Celular dos Fungos
Fisiopatologia das Infecções Fúngicas
Classes e Agentes Farmacológicos
Inibidor da Síntese de Ácido Nucleico dos Fungos: Flucitosina
Inibidor da Mitose dos Fungos: Griseofulvina
Inibidores da Via de Síntese do Ergosterol
Inibidores da Esqualeno Epoxidase
Inibidores da 14α-Esterol Desmetilase
Inibidores da Estabilidade da Membrana dos Fungos: Polienos
Inibidores da Síntese da Parede Celular dos Fungos: Equinocandinas
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Os fungos são microrganismos de vida livre que ocorrem na forma de **leveduras** (células isoladas, fungos de forma esférica), de **bolores** (fungos filamentosos multicelulares) ou de uma combinação de ambas as formas (os denominados *fungos dimórficos*). Todos os fungos são organismos **eucarióticos**. Em virtude de sua semelhança filogenética, os fungos e os seres humanos possuem vias metabólicas homólogas para a produção de energia, a síntese de proteínas e a divisão celular. Conseqüentemente, *existe uma maior dificuldade no desenvolvimento de agentes antifúngicos seletivos do que no desenvolvimento de antibacterianos seletivos*. O sucesso de muitos agentes antibacterianos resultou da identificação de alvos moleculares exclusivos nas bactérias, ressaltando a necessidade de também identificar alvos fúngicos exclusivos passíveis de serem explorados.

Certas populações de pacientes mostram-se particularmente suscetíveis às infecções fúngicas (micoses). Essas populações incluem pacientes cirúrgicos e na unidade de terapia intensiva (UTI), pacientes com próteses e pacientes com comprometimento das defesas imunológicas. Nessas últimas três décadas, o uso extenso de antibióticos de amplo espectro, o maior emprego de cateteres intravenosos a longo prazo e a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) estiveram associados a uma incidência crescente de micoses oportunistas e sistêmicas. Além disso, o sucesso do transplante de órgãos, da terapia imunossupressora e da quimioterapia do câncer contribuiu para um número crescente de pacientes cronicamente imunossuprimidos, que são particularmente suscetíveis a infecções fúngicas.

O diagnóstico de infecções fúngicas depende, tradicionalmente, de métodos baseados em culturas e do exame direto de amostras à microscopia óptica. Entretanto, devido ao crescimento indolente dos fungos, a cultura torna-se ineficiente, enquanto o exame microscópico direto pode não ser confiável nem identificar de modo definitivo a espécie. Essas desvantagens possuem implicações clínicas importantes, visto que, com freqüência, o prognóstico correlaciona-se inversamente com o tempo decorrido entre a manifestação clínica da doença e o diagnóstico acurado. Em conseqüência, um dos principais enfoques da micologia moderna consiste no desenvolvimento de métodos rápidos não baseados em cultura para estabelecimento de um diagnóstico precoce. As novas técnicas diagnósticas baseiam-se na reação em cadeia da polimerase (PCR), no *western blot*, na detecção de antígenos e na identificação de metabólitos fúngicos. Como essas técnicas ainda são investigacionais, devem ser efetuadas juntamente com métodos tradicionais baseados em culturas.

Antigamente, acreditava-se que as opções de tratamento para as infecções fúngicas oportunistas e sistêmicas fossem limitadas. Entretanto, essas opções estão se ampliando. Os processos fúngicos que vêm sendo explorados no desenvolvimento de agentes antifúngicos incluem a síntese de ácidos nucleicos, a mitose e a síntese e estabilidade da membrana. Os agentes antifúngicos tradicionais, como os azólicos e os polienos, são dirigidos contra alvos moleculares envolvidos na síntese e na estabilidade da membrana dos fungos. As equinocandinas, uma nova classe de agentes antifúngicos, têm como alvo um complexo enzimático envolvido na síntese da parede celular dos fungos. Com a emergência crescente de fungos resistentes, será cada vez mais importante identificar e explorar novos alvos moleculares para a terapia antifúngica.

■ Caso

James F, de 31 anos de idade, HIV-positivo, procura o seu médico com uma história de febre, tosse e dor torácica de 3 semanas após uma viagem pelo sul da Califórnia. Seu histórico é notável pelo uso passado de drogas intravenosas. A avaliação clínica e a

radiografia de tórax revelam infiltrado no lobo inferior esquerdo e adenopatia paratraqueal esquerda. As culturas de escarro são positivas para *Coccidioides immitis*, e os exames de sangue são notáveis pela presença de títulos elevados de anticorpos dirigidos contra esse patógeno fúngico. O médico estabelece um diagnóstico preliminar de coccidioidomicose pulmonar e prescreve um curso de anfotericina B.

Todavia, no decorrer dos próximos dias, o Sr. F não apresenta nenhuma melhora. O paciente chega ao departamento de emergência com febre, calafrios, sudorese, tosse, fadiga e cefaléia. A sua temperatura é de 37,7°C, porém não demonstra nenhuma evidência de meningite ou de adenopatia periférica. O exame pulmonar revela sibilos difusos sobre os campos pulmonares esquerdos, tanto na inspiração quanto na expiração. A broncoscopia mostra estreitamento da luz da traquéia por numerosos granulomas mucosos do brônquio principal esquerdo até o nível da metade da traquéia. A cultura fúngica revela *Coccidioides immitis*, o médico estabelece o diagnóstico definitivo de coccidioidomicose pulmonar crônica, procede-se à remoção broncoscópica dos granulomas e a anfotericina B é mantida. Uma semana depois, os sintomas do paciente começam a ceder, a anfotericina B é suspensa, e inicia-se um curso de fluconazol.

QUESTÕES

- **1.** Quais foram os fatores predisponentes para a infecção fúngica do Sr. F?
- **2.** Quais os mecanismos de ação da anfotericina B e do fluconazol?
- **3.** Que efeitos adversos o Sr. F poderia ter em conseqüência do tratamento com anfotericina B e fluconazol?

BIOQUÍMICA DA MEMBRANA E DA PAREDE CELULAR DOS FUNGOS

Embora os fungos tenham uma ultra-estrutura celular semelhante à das células animais, existem diversas diferenças bioquímicas singulares que foram exploradas no desenvolvimento de agentes antifúngicos. Até hoje, a diferença bioquímica mais importante reside no esterol principal utilizado para manter a estrutura e a função da membrana plasmática. As células dos mamíferos utilizam o colesterol para esse propósito, enquanto as células fúngicas utilizam o **ergosterol**, um esterol estruturalmente distinto. A biossíntese do ergosterol envolve uma série de etapas, das quais duas são utilizadas como alvos para os fármacos antifúngicos atualmente disponíveis (Fig. 34.1). As enzimas que catalisam a síntese de ergosterol localizam-se nos microssomos dos fungos, que contêm um sistema de transporte de elétrons quase idêntico àquele encontrado nos microssomos hepáticos dos mamíferos. A primeira etapa utilizada como alvo, a conversão do **esqualeno** em **lanosterol**, é catalisada pela enzima **esqualeno epoxidase**. Essa enzima é o alvo molecular dos agentes antifúngicos **alilamina** e **benzilamina**. A enzima do citocromo P450 específica dos fungos, a **14α-esterol desmetilase**, medeia a reação-chave na segunda etapa utilizada como alvo, a conversão do lanosterol a ergosterol. Os agentes antifúngicos **imidazólicos** e **triazólicos** inibem a 14α-esterol desmetilase. Por conseguinte, os agentes antifúngicos alilamina, benzilamina, imidazólicos e triazólicos inibem a biossíntese do ergosterol. Como o ergosterol é necessário para a manutenção da estrutura e da função da membrana plasmática, esses agentes comprometem a integridade da membrana fúngica. Os

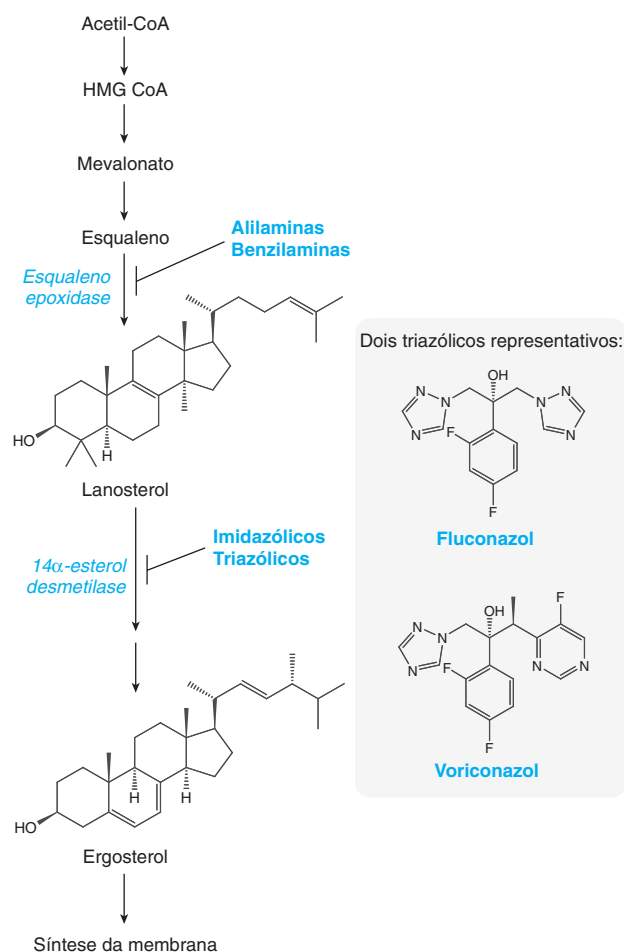



Fig. 34.1 Via de síntese do ergosterol. O ergosterol é sintetizado nas células fúngicas a partir de unidades de acetil-CoA. Um dos intermediários, o esqualeno, é convertido em lanosterol pela ação da esqualeno epoxidase. As alilaminas e as benzilaminas inibem a ação da esqualeno epoxidase. A 14α-esterol desmetilase, uma enzima do citocromo P450 não expressa nas células dos mamíferos, catalisa a primeira etapa na conversão do lanosterol no esterol exclusivo dos fungos, o ergosterol. Os imidazólicos e os triazólicos inibem a 14α-esterol desmetilase e, portanto, impedem a síntese de ergosterol, que é o principal esterol das membranas dos fungos. O fluconazol e o voriconazol são dois triazólicos representativos.

inibidores da síntese de ergosterol suprimem o crescimento das células fúngicas na maioria das circunstâncias (efeito **fungistático**), embora possam, algumas vezes, provocar morte da célula fúngica (efeito **fungicida**).

As células fúngicas são circundadas por uma parede celular, uma estrutura rígida que vem sendo estudada intensivamente como novo e importante alvo para a terapia antifúngica. Os principais componentes da parede celular fúngica são a **quitina**, o **β-(1,3)-D-glicano**, o **β-(1,6)-D-glicano** e glicoproteínas da parede celular (especialmente proteínas que contêm cadeias de manose complexas, ou **manoproteínas**). A quitina é um polissacarídio linear que consiste em mais de 2.000 unidades de N-acetilglicosamida unidas por ligações β-(1,4); essas cadeias são reunidas em microfibrilas que formam o suporte fundamental da parede celular. O β-(1,3)-D-glicano e o β-(1,6)-D-glicano, que são polímeros de unidades de glicose unidas por ligações β-(1,3) e β-(1,6) glicosídicas, respectivamente, constituem os componentes mais abundantes da parede celular. Esses polímeros de glicano estão ligados de modo covalente à estrutura de quitina. As glicoproteínas da parede celular constituem um

grupo diverso de proteínas, que estão associadas de modo não-covalente a outros componentes da parede celular ou ligadas de forma covalente à quitina, ao glicano e a outras proteínas da parede celular. Como as células dos mamíferos não possuem paredes celulares, é de esperar que os fármacos dirigidos contra a parede celular fúngica tenham um alto índice terapêutico. Os agentes antifúngicos da classe das **equinocandinas** utilizam como alvo a **β-(1,3)-D-glicano sintase**, a enzima que acrescenta resíduos de glicose a partir da molécula doadora UDP-glicose à cadeia polissacarídica em crescimento. Ao inibir a biossíntese da parede celular, as equinocandinas rompem a integridade da parede celular dos fungos. Com freqüência, as equinocandinas possuem atividade fungicida, embora esses agentes sejam fungistáticos em algumas circunstâncias (ver Leituras Sugeridas).

A adesão do fungo constitui o terceiro alvo potencial dos fármacos antifúngicos. A adesão às células do hospedeiro é mediada pela ligação de **adesinas** fúngicas aos receptores da célula hospedeira. Por exemplo, nas leveduras, a adesão é mediada por aspartil proteases e fosfolipases. Na atualidade, estão sendo desenvolvidos compostos que bloqueiam as interações de adesão entre as células fúngicas e as células de mamíferos.

FISIOPATOLOGIA DAS INFECÇÕES FÚNGICAS

As micoses (infecções fúngicas) podem ser divididas em infecções superficiais, cutâneas, subcutâneas, sistêmicas ou primárias e oportunistas. Poucos fungos apresentam virulência suficiente para serem considerados patógenos primários capazes de produzir infecções graves em hospedeiros imunocompetentes. Entretanto, os hospedeiros imunocomprometidos podem desenvolver infecções sistêmicas graves por fungos que não são patogênicos nos indivíduos normais. Por conseguinte, a patogenia das infecções fúngicas baseia-se na inter-relação entre o sistema imune do hospedeiro e a patogenicidade de determinado fungo. Os leucócitos polimorfonucleares, a imunidade celular e a imunidade humoral constituem componentes importantes da defesa imunológica do hospedeiro contra os patógenos fúngicos.

A patogenia das infecções fúngicas está apenas parcialmente elucidada, e diferentes fungos possuem fatores de virulência distintos, que são peculiares aos patógenos. A adesão representa uma etapa inicial nos estágios precoces da infecção. Podem ocorrer adesão e localização na pele, nas mucosas e na superfície de próteses. Por exemplo, as espécies de *Candida* aderem a uma variedade de superfícies através de uma combinação de interações ligante-receptor específicas, bem como através de forças inespecíficas, como interações de van der Waals e eletrostáticas. Subseqüentemente, os patógenos virulentos invadem a superfície colonizada e proliferam nos tecidos profundos, alcançando, algumas vezes, a circulação sistêmica. A disseminação sistêmica pode ser acelerada por lesão do tecido local, como aquela causada por quimioterapia do câncer, isquemia ou presença de prótese. Além disso, alguns patógenos secretam enzimas líticas que propiciam o crescimento invasivo e a disseminação sistêmica dos fungos. *C. immitis* rompe a mucosa respiratória através da produção de uma proteinase alcalina, que tem a capacidade de digerir as proteínas estruturais no tecido pulmonar. *C. immitis* também produz uma proteinase extracelular de 36 kDa que possui a capacidade de degradar a elastina, o colágeno, as imunoglobulinas e a hemoglobina dos seres humanos.

A composição da parede celular dos fungos desempenha um importante papel na patogenia das infecções fúngicas. Patógenos como *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* e *Paracoccidioides brasiliensis* modulam o complemento de glicoproteínas em suas paredes celulares em resposta a interações com o sistema imune do hospedeiro. Por exemplo, a parede celular de *B. dermatitidis* contém uma glicoproteína de 120 kDa, a WI-1, que desencadeia uma potente resposta imune humoral e celular. As cepas avirulentas de *B. dermatitidis* exibem um aumento na expressão da WI-1, que é reconhecida pelo sistema imune do hospedeiro, levando à eliminação do patógeno através do processo de fagocitose. Em contrapartida, a parede celular das cepas virulentas de *B. dermatitidis* contém níveis elevados de α-(1,3)-glicano, que estão inversamente correlacionados com a quantidade de WI-1 detectável sobre a superfície celular. Acredita-se que a quantidade aumentada de α-(1,3)-glicano na parede celular mascara efetivamente a glicoproteína de superfície WI-1, permitindo, assim, que as cepas virulentas escapem à detecção e destruição pelo sistema imune do hospedeiro.

A capacidade de um fungo patogênico em mudar de um morfotipo para outro é denominada **mudança fenotípica** (*phenotype switching*). Ao responder a mudanças no microambiente, as espécies de *Candida* são capazes de sofrer uma transformação de levedura para hifas. As espécies de *Candida* na forma de hifas possuem um "sentido de tato", que permite o seu crescimento em fendas e poros, aumentando, assim, o seu potencial infiltrativo. De forma semelhante, *B. dermatitidis* sofre transformação de conídios (pequenas estruturas reprodutivas assexuadas) nas formas de leveduras maiores. As formas maiores oferecem uma importante vantagem em termos de sobrevida, visto que são capazes de resistir à ação fagocítica dos neutrófilos e dos macrófagos.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

O agente antifúngico ideal deve possuir quatro características: amplo espectro de ação contra uma variedade de fungos patogênicos, baixa toxicidade farmacológica, múltiplas vias de administração e excelente penetração no líquido cefalorraquidiano (LCR), na urina e no osso. Com a recente expansão na identificação de novos alvos para a terapia antifúngica, as opções de tratamento estão se ampliando para as infecções fúngicas superficiais e profundas. Alguns agentes antifúngicos podem ser utilizados no tratamento de micoses tanto superficiais quanto profundas utilizando diferentes formulações, enquanto outros limitam-se a indicações mais restritas. Nesta seção, os fármacos antifúngicos atualmente disponíveis são classificados de acordo com seus alvos moleculares e mecanismos de ação. Os principais alvos moleculares da terapia antifúngica consistem em enzimas e outras moléculas envolvidas na síntese de DNA, na mitose, na síntese da membrana plasmática e na síntese da parede celular dos fungos (Fig. 34.2). Como os estudos clínicos conduzidos para receber a aprovação regulamentar de novos fármacos freqüentemente excluem as crianças e mulheres em idade fértil (ver Cap. 49), a segurança de alguns dos agentes antifúngicos mais novos não está precisamente estabelecida nessas populações de pacientes. Por conseguinte, o médico deve confrontar os riscos do tratamento com os benefícios esperados.

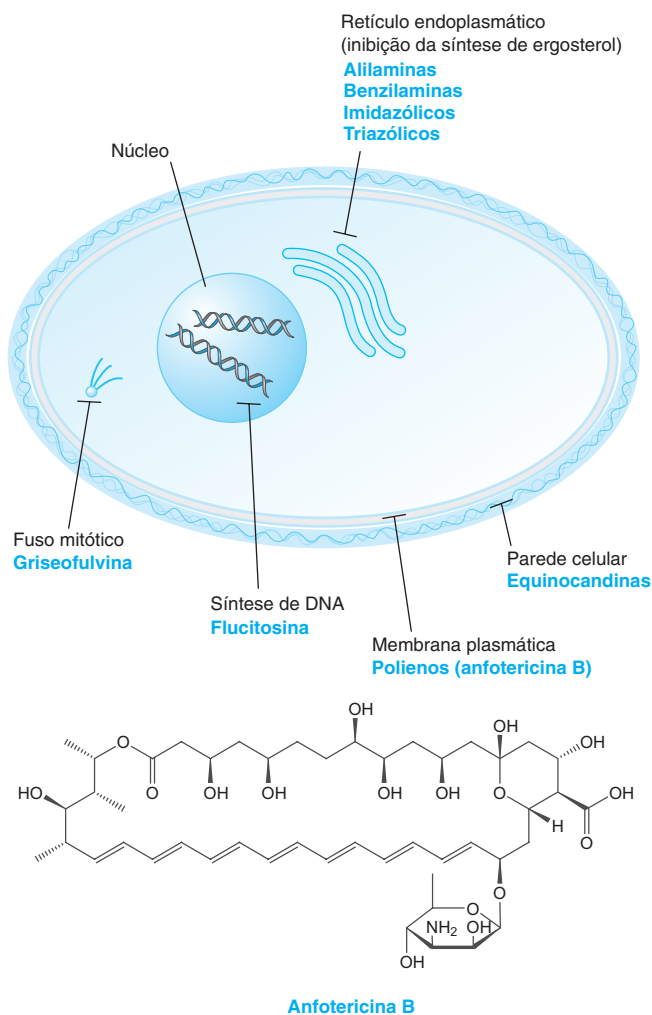



Fig. 34.2 Alvos celulares dos agentes antifúngicos. Os fármacos antifúngicos atualmente disponíveis atuam sobre alvos moleculares distintos. A flucitosina inibe a síntese de DNA do fungo. A griseofulvina inibe a mitose dos fungos através da ruptura do fuso mitótico. As alilaminas, as benzilaminas, os imidazólicos e os triazólicos inibem a via de síntese do ergosterol no retículo endoplasmático. Os polienos ligam-se ao ergosterol na membrana fúngica e, portanto, rompem a integridade da membrana plasmática. A anfotericina B é um polieno representativo. As equinocandinas inibem a síntese da parede celular dos fungos.

Fig. 34.3 Mecanismo de ação da flucitosina. A flucitosina penetra na célula fúngica através de uma citosina permease transmembrana. No interior da célula, a citosina desaminase converte a flucitosina em 5-fluoruracila (5-FU), que é subseqüentemente convertida em monofosfato ácido 5-fluorodesoxiuridílico (5-FdUMP). O 5-FdUMP inibe a timidilato sintase e, portanto, bloqueia a conversão do desoxiuridilato (dUMP) em desoxitimidilato (dTMP). Na ausência de dTMP, a síntese de DNA é inibida.

INIBIDOR DA SÍNTESE DE ÁCIDO NUCLEICO DOS FUNGOS: Flucitosina

Flucitosina é o nome da pirimidina fluorada, a 5-fluorocitosina. A flucitosina é captada seletivamente pelas células fúngicas através de permeases específicas de citosina, que são apenas expressas nas membranas dos fungos. As células dos mamíferos são protegidas, uma vez que carecem desses transportadores. No interior da célula fúngica, a enzima citosina desaminase converte a flucitosina em 5-fluoruracila (5-FU). (A própria 5-FU é um antimetabólito utilizado na quimioterapia do câncer; ver Cap. 37.) As reações subseqüentes convertem a 5-FU em ácido 5-fluorodesoxiuridílico (5-FdUMP), que é um potente inibidor da **timidilato sintase**. A inibição da timidilato sintase resulta em inibição da síntese de DNA e da divisão celular (Fig. 34.3). A flucitosina parece ser fungistática na maioria das circunstâncias. Embora as células dos mamíferos careçam de permeases específicas de citosina e de citosina desaminase, os fungos e as bactérias no intestino podem converter a flucitosina em 5-fluoruracila, que pode causar efeitos adversos nas células do hospedeiro.

Tipicamente, a flucitosina é utilizada em associação com a anfotericina B no tratamento de micoses sistêmicas; quando o fármaco é utilizado como único medicamento, verifica-se o rápido desenvolvimento de resistência, devido a mutações na citosina permease ou citosina desaminase do fungo. Embora a flucitosina não tenha nenhuma atividade intrínseca contra *Aspergillus*, é possível demonstrar experimentalmente a destruição sinérgica de *Aspergillus* através da combinação de flucitosina e anfotericina B. O mecanismo dessa interação sinérgica parece envolver o aumento da captação de flucitosina pelas células fúngicas, devido a lesão da membrana plasmática do fungo induzida pela anfotericina. O espectro de atividade da flucitosina administrada como único medicamento limita-se à candidíase, criptococose e

cromomicose. A vantagem farmacocinética desse agente reside no seu grande volume de distribuição, com excelente penetração no sistema nervoso central (SNC), olhos e trato urinário. Os efeitos adversos dependentes da dose consistem em supressão da medula óssea, que resulta em leucopenia e trombocitopenia, em náusea, vômitos, diarréia e disfunção hepática. A flucitosina está contra-indicada durante a gravidez.

INIBIDOR DA MITOSE DOS FUNGOS: Griseofulvina

A **griseofulvina**, derivada do *Penicillium griseofulvum* na década de 1950, inibe a mitose dos fungos através de sua ligação à tubulina e a uma proteína associada aos microtúbulos, rompendo, assim, a organização do fuso mitótico. Foi também relatado que o fármaco inibe a síntese de RNA e de DNA pelo fungo. A griseofulvina acumula-se nas células precursoras de queratina e liga-se firmemente à queratina nas células diferenciadas. A associação prolongada e firme da griseofulvina com a queratina permite o novo crescimento da pele, dos cabelos ou das unhas livres de infecção por dermatófitos. Na maioria das situações, a griseofulvina parece ser fungistática.

Na atualidade, o uso terapêutico da griseofulvina oral é limitado, devido à disponibilidade de medicamentos antifúngicos tópicos, bem como de outros agentes antifúngicos orais com menos efeitos adversos. A griseofulvina pode ser utilizada no tratamento da infecção fúngica da pele, dos cabelos e das unhas por *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*. O fármaco não é efetivo contra leveduras (como *Pityrosporum*) e contra fungos dimórficos. As doses devem ser tomadas a intervalos de 6 horas, visto que os níveis sangüíneos de griseofulvina podem ser variáveis; observa-se um aumento da absorção quando o fármaco é tomado com uma refeição gordurosa. É importante continuar o tratamento até haver substituição completa da pele, dos cabelos ou das unhas infectados por tecido normal.

O uso da griseofulvina não está associado a uma elevada incidência de efeitos adversos graves. Um efeito adverso relativamente comum da griseofulvina (até 15%) consiste em cefaléia, que tende a desaparecer com a continuação do tratamento. Outros efeitos sobre o sistema nervoso incluem letargia, vertigem e visão embaçada; esses efeitos adversos podem ser exacerbados com o consumo de álcool. Em certas ocasiões, pode-se observar a ocorrência de hepatotoxicidade ou de albuminúria sem insuficiência renal. Durante o primeiro mês de terapia, podem ocorrer efeitos adversos hematológicos, incluindo leucopenia, neutropenia e monocitose. A doença do soro, o angioedema, a dermatite esfoliativa e a necrólise epidérmica tóxica são efeitos adversos extremamente raros, porém potencialmente fatais. Algumas vezes, o uso crônico da griseofulvina pode resultar em aumento dos níveis fecais de protoporfirina. A administração concomitante da griseofulvina com barbitúricos diminui a sua absorção gastrintestinal. Como a griseofulvina induz as enzimas hepáticas do citocromo P450, pode aumentar o metabolismo da varfarina e reduzir potencialmente a eficácia dos contraceptivos orais com baixo teor de estrogênio. A griseofulvina deve ser evitada durante a gravidez, visto que foram relatadas anormalidades fetais.

INIBIDORES DA VIA DE SÍNTESE DO ERGOSTEROL

Inibidores da Esqualeno Epoxidase

Alilaminas e Benzilaminas

Na via de síntese de ergosterol (Fig. 34.1), o esqualeno é convertido em lanosterol pela ação da **esqualeno epoxidase**. Os inibidores da esqualeno epoxidase impedem a formação do lanosterol, que é um precursor do ergosterol. Esses fármacos também promovem o acúmulo do metabólito tóxico do esqualeno nas células fúngicas, tornando-os fungicidas na maioria das circunstâncias. Os agentes antifúngicos que inibem a esqualeno epoxidase podem ser divididos em **alilaminas** e **benzilaminas**, com base nas suas estruturas químicas: a **terbinafina** e a **naftifina** são alilaminas, enquanto a **butenafina** é uma benzilamina.

A **terbinafina** é disponível em formulações tanto oral quanto tópica. Quando administrada por via oral, 99% da dose ligam-se às proteínas no plasma, e o fármaco sofre metabolismo de primeira passagem no fígado. Em virtude de seu metabolismo de primeira passagem, a biodisponibilidade oral da terbinafina é de 40%. A meia-vida de eliminação do fármaco é extremamente longa, de cerca de 300 horas, devido a seu acúmulo extenso na pele, nas unhas e na gordura. A forma oral da terbinafina é utilizada no tratamento da onicomicose, tinha do corpo, tinha crural, tinha do pé e tinha do couro cabeludo. A terbinafina não é recomendada para pacientes com insuficiência renal ou hepática e em mulheres grávidas. Muito raramente, a forma oral pode levar a ocorrência de hepatotoxicidade, síndrome de Stevens-Johnson, neutropenia e exacerbação da psoríase ou do lúpus eritematoso cutâneo subagudo. É necessário monitorar as enzimas de função hepática durante o tratamento. Os níveis plasmáticos de terbinafina aumentam com a co-administração de cimetidina (um inibidor do citocromo P450), enquanto diminuem com a co-administração de rifampicina (um indutor do citocromo P450). A terbinafina tópica está disponível em creme ou *spray* e é indicada para a tinha do pé, a tinha crural e a tinha do corpo.

À semelhança da terbinafina, a **naftifina** é um inibidor da esqualeno epoxidase com amplo espectro de atividade antifúngica. A naftifina só está disponível na forma tópica, em creme ou gel; mostra-se efetiva na tinha do corpo, tinha crural e tinha do pé.

A **butenafina**, uma benzilamina, é um agente antifúngico tópico com mecanismo de ação e espectro de atividade antifúngica semelhante aos das alilaminas. As alilaminas e benzilaminas tópicas são mais efetivas que os agentes azólicos tópicos contra dermatófitos comuns, particularmente os que causam tinha do pé. Todavia, a terbinafina e a butenafina tópicas são menos efetivas do que os agentes azólicos tópicos contra infecções da pele por *Candida*.

Inibidores da 14α-Esterol Desmetilase

Imidazólicos e Triazólicos

Outro importante alvo molecular na via de síntese de ergosterol é a **14α-esterol desmetilase**, uma enzima do citocromo P450 microssomal que converte o lanosterol em ergosterol. Os **azólicos** são agentes antifúngicos que inibem a 14α-esterol desmetilase dos fungos. A conseqüente diminuição na síntese de ergosterol e o acúmulo de 14α-metil esteróis rompem as cadeias acil estreitamente agrupadas dos fosfolipídios nas membranas dos fungos. A desestabilização da membrana fúngica leva à disfunção das enzimas associadas à membrana, incluindo as da cadeia de transporte de elétrons, podendo levar, em última análise, à morte celular. Entretanto, os agentes azólicos mostram-se totalmente seletivos para a enzima P450 fúngica, e esses fármacos também podem inibir as enzimas P450 hepáticas. Apesar de a extensão da inibição hepática das enzimas P450 variar de acordo com o agente azólico, *as interações medicamentosas representam uma importante consideração*

sempre que for prescrito um agente antifúngico azólico. Por exemplo, a ciclosporina é um agente imunossupressor que é utilizado na prevenção da rejeição de enxertos em receptores de transplantes de rim, fígado e coração alogênicos. A ciclosporina é metabolizada por enzimas P450 hepáticas e excretada na bile. Para minimizar o risco de nefrotoxicidade e de hepatotoxicidade associadas à ciclosporina, os pacientes em uso concomitante de um agente antifúngico azólico devem ser tratados com doses mais baixas de ciclosporina.

Os agentes azólicos, como grupo, possuem amplo espectro de atividade antifúngica e mostram-se clinicamente úteis contra *B. dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans*, *H. capsulatum*, espécies de *Coccidioides*, *P. brasiliensis*, dermatófitos e a maioria das espécies de *Candida*. Os azólicos exibem atividade clínica intermediária contra *Fusarium*, *Sporothrix schenckii*, *Scedosporium apiospermum* e espécies de *Aspergillus*. Os patógenos responsáveis pela zigomicose (infecções fúngicas invasivas causadas por espécies de *Zygomycetes*) e a *Candida krusei* são resistentes aos agentes azólicos. Em geral, os azóis são mais fungistáticos do que fungicidas contra microrganismos sensíveis.

Os agentes antifúngicos azólicos podem ser divididos em duas grandes classes, os **imidazólicos** e os **triazólicos**, que compartilham o mesmo mecanismo de ação e espectro antifúngico semelhante. Como os triazólicos de administração sistêmica tendem a ter menos efeito do que os imidazólicos também administrados sistemicamente sobre a síntese de esteróis nos seres humanos, o desenvolvimento de novos fármacos tem sido direcionado principalmente para os triazólicos.

A classe de antifúngicos imidazólicos inclui o **cetoconazol**, o **clotrimazol**, o **miconazol**, o **econazol**, o **butoconazol**, o **oxiconazol**, o **sertaconazol** e o **sulconazol**. O **cetoconazol** foi introduzido em 1977 como protótipo dessa classe. O cetoconazol é disponível em formulações tanto orais quanto tópicas. O seu amplo espectro de ação inclui *C. immitis*, *C. neoformans*, espécies de *Candida*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis* e uma variedade de dermatófitos. O perfil farmacocinético e o perfil de efeitos adversos do cetoconazol limitam a sua utilidade clínica (com efeito, o cetoconazol oral foi substituído pelo itraconazol no tratamento de muitas micoses; ver discussão adiante). A absorção gastrintestinal do cetoconazol oral depende da conversão do fármaco em um sal num ambiente ácido do estômago. Por conseguinte, o cetoconazol não pode ser utilizado se o paciente tiver acloridria ou se estiver recebendo bicarbonato, antiácidos, bloqueadores H2 ou inibidores da bomba de prótons. O cetoconazol penetra pouco no LCR e na urina, limitando a sua eficácia nas infecções do SNC e do trato urinário. Em cerca de 20% dos pacientes, o fármaco provoca náuseas, vômitos ou anorexia; ocorre disfunção hepática em 1 a 2% dos pacientes.

O cetoconazol inibe poderosamente as enzimas P450 hepáticas e, por conseguinte, afeta o metabolismo de muitos outros fármacos. Em doses terapêuticas, o cetoconazol também inibe as enzimas P450 17,20-liase e a enzima de clivagem da cadeia lateral nas glândulas supra-renais e gônadas, diminuindo, assim, a síntese de hormônios esteróides. Foi relatada a ocorrência de insuficiência supra-renal persistente em associação à terapia com cetoconazol; com o uso de altas doses, a inibição significativa da síntese de androgênios pode resultar em ginecomastia e impotência. Esse efeito adverso dependente da dose tem sido explorado terapeuticamente por alguns médicos que prescrevem cetoconazol para inibir a produção de androgênios em pacientes com câncer de próstata avançado, bem como para inibir a síntese de corticosteróides em pacientes com câncer supra-renal avançado.

O cetoconazol tópico é amplamente utilizado no tratamento de infecções comuns por dermatófitos e dermatite seborréica. Foi constatado que o cetoconazol tópico possui atividade antiinflamatória comparável àquela da hidrocortisona. O creme de cetoconazol contém sulfitos, de modo que o seu uso deve ser evitado em pacientes com hipersensibilidade ao sulfito, visto que foram relatados casos de asma e até mesmo de anafilaxia.

O **clotrimazol**, o **miconazol**, o **econazol**, o **butoconazol**, o **oxiconazol**, o **sertaconazol** e o **sulconazol** são agentes antifúngicos imidazólicos tópicos utilizados no tratamento de infecções fúngicas superficiais do estrato córneo, mucosa escamosa e córnea. Todos esses agentes são comparáveis quanto à sua eficácia. Além de inibir a 14α-esterol desmetilase, o miconazol afeta a síntese de ácidos graxos e inibe as enzimas oxidativas e peroxidase dos fungos. Em geral, os azólicos tópicos atualmente disponíveis não são efetivos contra infecções fúngicas dos cabelos ou das unhas, e a forma tópica não deve ser utilizada para tratamento de micoses subcutâneas ou sistêmicas. Os agentes azólicos tópicos estão disponíveis para aplicação cutânea e vaginal, e a escolha de determinado agente deve basear-se no seu custo e disponibilidade. Os efeitos adversos raros desses fármacos incluem prurido, queimação e sensibilização.

A classe de agentes antifúngicos triazólicos inclui o **itraconazol**, o **fluconazol**, o **voriconazol**, o **terconazol** e o **posaconazol**; outro membro desta classe, o **ravuconazol**, está sendo atualmente objeto de estudos clínicos. O **itraconazol** está disponível em formulações tanto oral quanto intravenosa. Em virtude de seu amplo espectro de atividade, o itraconazol substituiu, em grande parte, o cetoconazol oral no tratamento de numerosas micoses. A absorção do itraconazol oral torna-se máxima no ambiente gástrico ácido. Entretanto, como a biodisponibilidade oral do itraconazol é imprevisível, prefere-se, algumas vezes, a sua administração intravenosa. O itraconazol é oxidado no fígado ao metabólito ativo hidroxi-itraconazol, cuja ligação às proteínas plasmáticas é de mais de 90%. O hidroxi-itraconazol inibe a 14α-esterol desmetilase fúngica. Em comparação com o cetoconazol e o fluconazol, o itraconazol exibe atividade aumentada na aspergilose, na blastomicose e na histoplasmose. O itraconazol não é transportado de modo eficiente no LCR, na urina ou na saliva; todavia, pode ser utilizado em certas infecções fúngicas meníngeas, visto que o fármaco atinge níveis elevados nas meninges. A hepatotoxicidade constitui o principal efeito adverso associado à terapia com itraconazol. Outros efeitos adversos incluem náusea, vômitos, dor abdominal, diarréia, hipocalemia, edema dos pés e queda dos cabelos. É interessante assinalar que o **posaconazol** é um agente triazol desenvolvido a partir do itraconazol. O posaconazol demonstra uma poderosa atividade fungicida *in vitro* contra *Aspergillus* e possui atividade tanto *in vitro* quanto *in vivo* contra o *Zygomycetes*.

Apesar de seu alto custo, o **fluconazol** é, hoje em dia, o agente antifúngico mais amplamente utilizado. O fluconazol é um triazólico hidrofílico, disponível em formulações tanto oral quanto intravenosa. A biodisponibilidade do fluconazol oral é de quase 100%, e, ao contrário do cetoconazol e do itraconazol, sua absorção não é influenciada pelo pH gástrico. Uma vez absorvido, o fluconazol sofre difusão livre no LCR, no escarro, na urina e na saliva. O fluconazol é excretado primariamente pelos rins.

Em virtude de seu perfil de efeitos adversos relativamente baixo (ver adiante) e de sua excelente penetração no LCR, o fluconazol é o fármaco de escolha para tratamento da candidíase sistêmica e da meningite criptocócica. Devido à morbi-

dade associada com a administração intratecal de anfotericina B, o fluconazol também constitui o fármaco de escolha para meningite por coccídios. Embora o fluconazol seja ativo contra blastomicose, histoplasmose e esporotricose, é menos efetivo do que o itraconazol contra essas infecções. O fluconazol não é efetivo contra a aspergilose.

Verifica-se o rápido desenvolvimento de resistência dos fungos ao fluconazol, e as espécies de *Candida* são os patógenos mais notáveis quanto ao desenvolvimento de resistência. Os mecanismos de resistência aos fármacos incluem mutação das enzimas P450 fúngicas e hiperexpressão de proteínas transportadoras de efluxo de múltiplos fármacos.

Foram observadas numerosas interações medicamentosas com o fluconazol. Por exemplo, o fluconazol pode aumentar os níveis de amitriptilina, ciclosporina, fenitoína e varfarina, enquanto os níveis e os efeitos do fluconazol podem ser reduzidos pela carbamazepina, isoniazida e fenobarbital. Os efeitos adversos do fluconazol consistem em náusea, vômitos, dor abdominal e diarréia em cerca de 10% dos pacientes, bem como alopecia reversível com terapia oral prolongada. Foram relatados casos raros de síndrome de Stevens-Johnson e de insuficiência hepática.

O **ravuconazol**, um derivado do fluconazol que atualmente está sendo submetido a estudos clínicos, apresenta espectro ampliado de atividade antifúngica *in vitro* contra múltiplas espécies de fungos, incluindo *Aspergillus* e as espécies de *Candida* relativamente resistentes, *Candida krusei* e *Candida glabrata*.

O **voriconazol** é um agente antifúngico triazólico disponível em formas tanto oral quanto parenteral. Trata-se do fármaco de escolha no tratamento da aspergilose invasiva e outros fungos filamentosos, como *Fusarium* e *Scedosporium*. O voriconazol é fungicida contra praticamente todas as espécies de *Aspergillus*, e o seu espectro de atividade também inclui espécies de *Candida* e diversos fungos recentemente emergentes. Por outro lado, é ineficaz no tratamento da zigomicose. Em comparação com a anfotericina, o voriconazol está associado a desfechos significativamente mais favoráveis, sobretudo nos casos de tratamento difícil, como receptores de transplante de medula óssea alogênica, pacientes com infecções do SNC e pacientes com infecções disseminadas. O voriconazol inibe as enzimas P450 hepáticas em grau significativo, e são utilizadas doses mais baixas de ciclosporina ou de tacrolimo quando esses fármacos são associados com o voriconazol. Em virtude do metabolismo acelerado do voriconazol, a co-administração com ritonavir, rifampicina e rifabutina está contra-indicada. A formulação intravenosa do voriconazol não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência renal, devido ao acúmulo do excipiente ciclodextrina, que causa toxicidade do SNC. A hepatotoxicidade é comum, mas pode ser habitualmente controlada pela redução da dose. Podem ocorrer sintomas visuais incomuns (fotofobia e luzes coloridas) com concentrações plasmáticas máximas de voriconazol; tipicamente, esses sintomas duram 30 a 60 minutos.

O **terconazol** é um agente triazólico tópico utilizado no tratamento da candidíase vaginal. Seu mecanismo de ação e espectro de atividade antifúngica assemelham-se aos dos outros azólicos tópicos. O terconazol está disponível na forma de supositório vaginal aplicado ao deitar.

INIBIDORES DA ESTABILIDADE DA MEMBRANA DOS FUNGOS: Polienos

A **anfotericina B** e a **nistatina** são agentes antifúngicos macrolídios **poliênicos** que foram desenvolvidos na década de 1950. Esses fármacos atuam através de sua ligação ao ergosterol, com ruptura da estabilidade da membrana dos fungos. Ambos os agentes são produtos naturais derivados de espécies de *Streptomyces*. Durante décadas, a anfotericina B constituiu o único tratamento efetivo para as micoses sistêmicas. Tanto o seu efeito terapêutico quanto a sua toxicidade estão relacionados com a sua afinidade pelos esteróis das membranas plasmáticas. Felizmente, *a afinidade da anfotericina B pelo ergosterol é 500 vezes maior do que a sua afinidade pelo colesterol*. A ligação da anfotericina B ao ergosterol produz canais ou poros que alteram a permeabilidade da membrana do fungo e que permitem o extravasamento de constituintes celulares essenciais, levando finalmente à morte da célula. A concentração de ergosterol associado à membrana em determinada espécie de fungo determina se a anfotericina B será fungicida ou fungistática para esta espécie. A resistência à anfotericina B, apesar de menos freqüente do que com outros agentes antifúngicos, é atribuível a uma diminuição no conteúdo de ergosterol da membrana fúngica. Além de sua atividade na formação de poros, a anfotericina B parece desestabilizar as membranas dos fungos através da geração de radicais livres tóxicos com a oxidação do fármaco.

Em virtude de sua alta insolubilidade, a anfotericina B é apresentada na forma de suspensão coloidal de desoxicolato tamponada. Essa suspensão é pouco absorvida pelo trato gastrintestinal e deve ser administrada por via intravenosa. Uma vez na corrente sangüínea, mais de 90% do fármaco liga-se rapidamente a sítios teciduais, enquanto o restante liga-se às proteínas plasmáticas. A penetração da anfotericina B no LCR é extremamente baixa. Por conseguinte, a terapia intratecal pode ser necessária em caso de doença meníngea grave. O fármaco também sofre pouca difusão no humor vítreo e no líquido amniótico.

A toxicidade da anfotericina B limita o seu uso clínico. Os efeitos adversos associados à anfotericina B são divididos em três grupos: reações sistêmicas imediatas, efeitos renais e efeitos hematológicos. As reações sistêmicas podem incluir "tempestade de citocinas", em que a anfotericina B desencadeia a liberação do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α) e da interleucina-1 (IL-1) das células do sistema imune do hospedeiro. Por sua vez, o TNF-α e a IL-1 provocam febre, calafrios e hipotensão dentro das primeiras horas após a administração do fármaco. Em geral, essas respostas podem ser minimizadas ao diminuir a taxa de administração do fármaco ou mediante pré-tratamento com agentes antipiréticos (por exemplo, acetaminofeno, agentes antiinflamatórios não-esteróides [AINE] ou hidrocortisona).

A toxicidade renal da anfotericina B constitui um evento adverso grave. O mecanismo de toxicidade renal não é conhecido, mas pode estar relacionado com a vasoconstrição de arteríolas aferentes mediada pela anfotericina, resultando em isquemia renal. Com freqüência, a toxicidade renal constitui o fator limitante na determinação do grau de resposta terapêutica à anfotericina B. Pode ser necessário suspender temporariamente a terapia se o nível sangüíneo de nitrogênio de uréia ultrapassar 50 mg/dL, ou se o nível sérico de creatinina for superior a 3 mg/dL. (Uréia e creatinina são medidas substitutas da função renal.) Podem ocorrer acidose tubular renal, cilindrúria (presença de cilindros de células renais na urina) e hipocalemia a ponto de exigir reposição eletrolítica. No caso descrito na introdução, o tratamento com anfotericina B foi interrompido imediatamente após resolução dos sintomas agudos do paciente, a fim de evitar o desenvolvimento de toxicidade renal.

A toxicidade hematológica da anfotericina B também é comum, e a anemia é provavelmente secundária a uma produ-

ção diminuída de eritropoetina. As toxicidades renal e hematológica da anfotericina B são cumulativas e estão relacionadas com a dose. As medidas terapêuticas passíveis de minimizar essas toxicidades consistem em evitar o uso de outros fármacos nefrotóxicos, como aminoglicosídios e ciclosporina, e em manter um estado de euvolemia para proporcionar uma perfusão renal adequada.

As tentativas de reduzir a nefrotoxicidade também levaram ao desenvolvimento de formulações lipídicas de anfotericina B. A estratégia é acondicionar a anfotericina B em lipossomos ou outros carreadores lipídicos com o objetivo de impedir uma exposição significativa do túbulo proximal ao fármaco. **Amphotec®, Abelcet®** e **AmBisome®** são preparações de anfotericina B, contendo lipídios, aprovadas pela FDA. Todas são iguais quanto à sua eficácia, assim como o desoxicolato de anfotericina nativo. Essas formulações são menos tóxicas do que o composto nativo, porém de maior custo.

A **nistatina**, um composto estruturalmente semelhante à anfotericina B, é um antifúngico poliênico que também atua através de sua ligação ao ergosterol e formação de poros nas membranas celulares dos fungos. O fármaco é utilizado topicamente no tratamento da candidíase acometendo a pele, a mucosa vaginal e a mucosa oral. A nistatina não sofre absorção sistêmica a partir da pele, da vagina ou do trato gastrintestinal.

INIBIDORES DA SÍNTESE DA PAREDE CELULAR DOS FUNGOS: Equinocandinas

Os componentes-chave da parede celular dos fungos são a quitina, o β-(1,3)-D-glicano, o β-(1,6)-D-glicano e as glicoproteínas da parede celular. Como as células humanas não possuem parede celular, os componentes da parede celular dos fungos representam alvos exclusivos para a terapia antifúngica, e os agentes antifúngicos dirigidos contra esses alvos tendem a ser relativamente atóxicos. As **equinocandinas** formam uma nova classe de agentes antifúngicos cujo alvo é a síntese da parede celular fúngica através da inibição não-competitiva da síntese de β-(1,3)-D-glicanos. A ruptura da integridade da parede celular resulta em estresse osmótico, lise da célula fúngica e, por fim, morte do fungo. Os três agentes antifúngicos da classe das equinocandinas são a **caspofungina**, a **micafungina** e a **anidulafungina**; todos esses agentes são lipopeptídios semi-sintéticos derivados de produtos naturais. As equinocandinas possuem atividade antifúngica *in vitro* e *in vivo* contra espécies de *Candida* e *Aspergillus*. Todas as três equinocandinas são fungicidas contra espécies de *Candida*, incluindo *Candida glabrata* e *Candida krusei*, e fungistáticas contra espécies de *Aspergillus*. Todos os três fármacos são atualmente disponíveis apenas na forma parenteral, devido à sua biodisponibilidade insuficiente por via oral.

A **caspofungina** foi a primeira equinocandina a ser aprovada para uso. O fármaco é administrado como terapia primária para a candidíase esofágica e a candidemia, como terapia de recuperação para infecções causadas por *Aspergillus* e como terapia empírica para neutropenia febril. A exemplo das outras equinocandinas, a caspofungina liga-se altamente às proteínas (97%) no plasma. É metabolizada no fígado através de hidrólise peptídica e N-acetilação e penetra pouco no LCR (embora dados obtidos de animais indiquem que as equinocandinas possuem alguma atividade no SNC). A caspofungina não necessita de ajuste da dose na presença de insuficiência renal; todavia, é necessário proceder a um ajuste para pacientes com disfunção hepática moderada. Como a co-administração com ciclosporina aumenta significativamente as concentrações plasmáticas de caspofungina e eleva as enzimas de função hepática, essa associação de fármacos geralmente não é recomendada, a não ser que o benefício esperado supere os riscos. Para atingir concentrações plasmáticas terapêuticas, pode ser necessário aumentar a dose de caspofungina em pacientes em uso de nelfinavir, efavirenz, fenitoína, rifampicina, carbamazepina ou dexametasona.

A **micafungina** foi aprovada para o tratamento da candidíase esofágica e para profilaxia antifúngica em receptores de transplante de células-tronco hematopoéticas. A **anidulafungina** foi aprovada para tratamento da candidíase esofágica e candidemia. Várias séries de casos relataram o uso das equinocandinas em associação com anfotericina B, flucitosina, itraconazol ou voriconazol em pacientes com infecções fúngicas refratárias.

Em geral, as equinocandinas são bem toleradas; seu perfil de efeitos adversos é comparável ao do fluconazol. Como as equinocandinas contêm um arcabouço peptídico, podem-se observar sintomas relacionados com a liberação de histamina (ver Leituras Sugeridas). Outros efeitos adversos incluem cefaléia, febre (mais comum com a caspofungina), provas de função hepática anormais e, raramente, hemólise.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

O desenvolvimento de agentes antifúngicos progrediu significativamente desde a introdução da anfotericina B. Com o aumento da população de pacientes imunocomprometidos, as infecções fúngicas oportunistas que são resistentes à terapia antifúngica convencional representam um novo desafio para os pesquisadores e médicos. Por exemplo, há uma necessidade muito grande de novos agentes antifúngicos para o tratamento da zigomicose. Novos agentes antifúngicos *tópicos* efetivos estão sendo ansiosamente procurados para o tratamento da dermatofitose das unhas e dos cabelos, visto que as terapias orais para essas infecções fúngicas superficiais estão associadas a um risco de efeitos adversos. Com a identificação de alvos moleculares novos e singulares nos fungos patogênicos, serão desenvolvidos novos agentes antifúngicos com o objetivo de minimizar a toxicidade relacionada com o mecanismo "*on target*" e de expandir o espectro antifúngico de ação.

■ *Leituras Sugeridas*

Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, et al. Newer systemic antifungal agents. *Drugs* 2004;64:1997–2020. (*Discussão da farmacocinética, da segurança e da eficácia das equinocandinas e dos novos antifúngicos azóis*.)

Morrison VA. Echinocandin antifungals: review and update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006;4:325–342. (*Resumo dos ensaios clínicos e da farmacologia das equinocandinas*.)

Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycosis. *Lancet* 2005;366:1013–1025. (*Discussão focalizada de patógenos fúngicos que acometem hospedeiros imunocomprometidos e estratégias de manejo desses patógenos oportunistas*.)

Ruiz-Herrera J, Victoria Elorza M, Valentin E, et al. Molecular organization of the cell wall of *Candida albicans* and its relation to pathogenicity. *FEMS Yeast Res* 2006;6:14–29. (*Revisão abrangente da parede celular fúngica*.)

Sarosi GA, Davies SF. *Fungal Diseases of the Lung*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. (*Discussão extensa da micologia geral e da fisiopatologia dos patógenos fúngicos no pulmão*.)

Resumo Farmacológico — **Capítulo 34 Farmacologia das Infecções Fúngicas**

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDOR DA SÍNTESE DE ÁCIDO NUCLEICO DOS FUNGOS: FLUCITOSINA ***Mecanismo — A flucitosina é convertida, através de várias etapas, em 5-FdUMP, que inibe a timidilato sintase e, portanto, interfere na síntese de DNA***				
Flucitosina	Candidíase Criptococose Cromomicose	*Supressão da medula óssea (leucopenia, trombocitopenia), cardiotoxicidade* Distúrbio gastrintestinal, disfunção hepática	Gravidez	A ocorrência de mutações na citosina permease ou citosina desaminase é responsável pelo desenvolvimento de resistência A combinação de flucitosina e anfotericina B resulta em destruição sinérgica de *Aspergillus* Utilizar com cautela em pacientes com comprometimento renal
INIBIDOR DA MITOSE DOS FUNGOS: GRISEOFULVINA ***Mecanismo — Liga-se à tubulina e a uma proteína associada a microtúbulos, rompendo, assim, a organização do fuso mitótico***				
Griseofulvina	Infecção fúngica da pele, cabelos ou unhas por *Trichophyton*, *Microsporum* ou *Epidermophyton*	*Hepatotoxicidade, albuminúria, leucopenia, neutropenia, monocitose, doença do soro, angioedema, necrólise epidérmica tóxica* Cefaléia, letargia, vertigem, visão embaçada, aumento dos níveis de protoporfirinas fecais	Gravidez Porfiria e insuficiência hepática	Continuar o tratamento até substituição completa da pele, cabelos ou unhas infectados por tecido normal Nos adultos, a dose diária recomendada é de 500 mg em micropartículas (250–330 mg em ultramicropartículas) para dermatófitos da pele e 1.000 mg em micropartículas (500–600 mg em ultramicropartículas) para dermatófitos dos cabelos e das unhas Para crianças, a dose recomendada é de 5–10 mg/kg/dia para infecções cutâneas e de 15–20 mg/kg/dia para infecções dos cabelos e das unhas A administração concomitante com barbitúricos diminui a absorção gastrintestinal da griseofulvina A griseofulvina induz as enzimas P450 hepáticas, o que pode resultar em aumento do metabolismo da varfarina e redução da eficácia dos contraceptivos orais com baixo conteúdo de estrogênio
INIBIDORES DA ESQUALENO EPOXIDASE: ALILAMINAS E BENZILAMINAS ***Mecanismo — Inibem a conversão do esqualeno em lanosterol através da inibição da esqualeno epoxidase***				
Terbinafina **Naftifina** **Butenafina**	Onicomicose (terbinafina) Tinha do corpo Tinha crural Tinha do pé Tinha do couro cabeludo	*Hepatotoxicidade, síndrome de Stevens-Johnson, neutropenia, exacerbação da psoríase ou lúpus eritematoso cutâneo subagudo (terbinafina oral)* Distúrbio gastrintestinal (terbinafina oral) Sensação de queimação e irritação local da pele (aplicação tópica)	Hipersensibilidade à terbinafina, naftifina ou butenafina	A terbinafina e a naftifina são alilaminas, enquanto a butenafina é uma benzilamina A dose de terbinafina para a onicomicose é de 250 mg ao dia por via oral, durante 12 semanas, para as unhas dos dedos das mãos ou durante 16 semanas para as unhas dos dedos dos pés Os níveis plasmáticos de terbinafina aumentam com a co-administração de cimetidina e diminuem com a co-administração de rifampicina A naftifina só está disponível topicamente na forma de creme ou de gel As alilaminas e as benzilaminas tópicas são mais efetivas do que os agentes azólicos tópicos contra dermatófitos comuns, particularmente aqueles que causam a tinha do pé

(*Continua*)

Resumo Farmacológico Capítulo 34 Farmacologia das Infecções Fúngicas *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DA 14α-ESTEROL DESMETILASE: IMIDAZÓLICOS E TRIAZÓLICOS ***Mecanismo — Inibem a conversão final do lanosterol em ergosterol através da inibição da 14α-esterol desmetilase; a conseqüente diminuição na síntese de ergosterol e o acúmulo de 14α-metil esteróis rompem as cadeias acil estreitamente acondicionadas dos fosfolipídios na membrana dos fungos***				
Antifúngicos imidazólicos: **Cetoconazol** **Butoconazol** **Clotrimazol** **Econazol** **Miconazol** **Oxiconazol** **Sertaconazol** **Sulconazol**	*Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans*, espécies de *Candida*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* e uma variedade de dermatófitos (cetoconazol) Infecções fúngicas superficiais do estrato córneo, da mucosa escamosa e da córnea (butoconazol, clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol)	Distúrbio gastrintestinal, disfunção hepática, ginecomastia, diminuição da libido, irregularidade menstrual (cetoconazol) Prurido e queimação (butoconazol, clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol)	Administração concomitante de anfotericina B ou de triazolam oral (cetoconazol) Hipersensibilidade ao cetoconazol, butoconazol, clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sertaconazol ou sulconazol	O cetoconazol está disponível por via oral e na forma tópica O cetoconazol inibe a 3A4 do P450 e aumenta os níveis de muitos fármacos, incluindo varfarina, tolbutamida, fenitoína, ciclosporina, anti-histamínicos H1 e outros fármacos Os agentes que diminuem a acidez gástrica interferem na absorção do cetoconazol O butoconazol, o clotrimazol, o econazol, o miconazol, o oxiconazol, o sertaconazol e o sulconazol são agentes antifúngicos imidazólicos tópicos Os azólicos tópicos devem ser aplicados à pele 2 vezes ao dia durante 3 a 6 semanas, enquanto as preparações vaginais devem ser utilizadas 1 vez ao dia, ao deitar, durante 1 a 7 dias
Antifúngicos triazólicos: **Fluconazol** **Itraconazol** **Posaconazol** **Terconazol** **Voriconazol**	Aspergilose, blastomicose, candidíase, histoplasmose, onicomicose (itraconazol) Candidíase, meningite criptocócica (fluconazol) Aspergilose, candidíase, *Fusarium*, *Monosporium apiospermum* 1(voriconazol) Candidíase vulvovaginal (terconazol)	*Toxicidade hepática, síndrome de Stevens-Johnson* Distúrbio gatrintestinal, exantema Hipocalemia, hipertensão, edema, cefaléia (itraconazol)	Co-administração com dofetilida, midazolam oral, pimozida, levacetilmetadol, quinidina, lovastatina, simvastatina ou triazolam (itraconazol e fluconazol) Co-administração com alcalóides do esporão do centeio metabolizados pela 3A4 do P450, como diidroergotamina, ergotamina, ergonovina e metilergonovina (itraconazol e fluconazol) Gravidez Hipersensibilidade ao fluconazol, itraconazol, posaconazol, terconazol ou voriconazol	A dose de itraconazol para onicomicose é de 400 mg 2 vezes ao dia, durante 1 semana por mês, sendo o ciclo repetido até completar 3 meses para as infecções das unhas dos dedos das mãos ou 4 meses para infecções das unhas dos dedos dos pés O fluconazol e o itraconazol inibem a 3A4 do P450 O creme de terconazol a 0,4% é utilizado durante 7 dias, enquanto o creme a 0,8% é utilizado durante 3 dias para a candidíase vulvovaginal O ravuconazol encontra-se em fase de estudos clínicos
INIBIDORES DA ESTABILIDADE DA MEMBRANA DOS FUNGOS: POLIENOS ***Mecanismo — Ligam-se ao ergosterol e formam poros que alteram a permeabilidade e a instabilidade da membrana dos fungos***				
Anfotericina B	Aspergilose potencialmente fatal, criptococose, blastomicose da América do Norte, candidíase sistêmica, coccidioidomicose, histoplasmose, candidíase sistêmica, zigomicose	*Toxicidade renal (acidose tubular renal, cilindrúria, hipocalemia), tempestade de citocinas (febre, calafrios, hipotensão), anemia* Perda de peso, distúrbio gastrintestinal	Hipersensibilidade à anfotericina B	A anfotericina B é suprida na forma de suspensão coloidal de desoxicolato tamponada, que deve ser administrada por via intravenosa; pode ser necessária a terapia intratecal para a doença meníngea grave As formulações lipídicas de anfotericina B foram planejadas para reduzir a exposição do fármaco ao túbulo proximal do néfron, minimizando, assim, a nefrotoxicidade Amphotec®, Abelcet® e AmBisome® são todas preparações de anfotericina B contendo lipídios, aprovadas pela FDA

Nistatina	Candidíase mucocutânea	Dermatite de contato rara	Hipersensibilidade à nistatina	A nistatina não sofre absorção sistêmica a partir da pele, da vagina ou do trato gastrintestinal A nistatina é utilizada clinicamente para tratamento tópico da candidíase que acomete a pele, a mucosa vaginal ou a mucosa oral
INIBIDORES DA SÍNTESE DA PAREDE CELULAR DOS FUNGOS: EQUINOCANDINAS ***Mecanismo — Inibem de modo não-competitivo a síntese de β-(1,3)-D-glicanos, levando à ruptura da integridade da parede celular***				
Caspofungina **Micafungina** **Anidulafungina**	Candidíase esofágica, candidemia, terapia de recuperação de infecções por *Aspergillus*, terapia empírica da neutropenia febril (caspofungina) Candidíase esofágica, profilaxia antifúngica para receptores de transplantes de células-tronco hematopoéticas (micafungina) Candidíase esofágica, candidemia (anidulafungina)	Prurido, exantema, distúrbio gastrintestinal, aumento das enzimas hepáticas, tromboflebite, cefaléia, febre	Hipersensibilidade à caspofungina, micafungina ou anidulafungina	Todas as três equinocandinas são fungicidas contra espécias de *Candida*, incluindo *Candida glabrata* e *Candida krusei*, enquanto são fungistáticas contra espécies de *Aspergillus* A co-administração de ciclosporina com caspofungina aumenta significativamente a concentração plasmática de caspofungina e eleva as enzimas de função hepática A dose de caspofungina deve ser ajustada para pacientes com disfunção hepática moderada

35

Farmacologia das Infecções e Infestações Parasitárias

Louise C. Ivers e Edward T. Ryan

Introdução
Plasmódios da Malária
Casos 1 e 2
Fisiologia dos Plasmódios da Malária
Ciclo de Vida
Metabolismo do Heme
Cadeia de Transporte de Elétrons
Farmacologia dos Agentes Antimaláricos
Inibidores do Metabolismo do Heme
Inibidores do Transporte de Elétrons
Inibidores da Tradução
Inibidores do Metabolismo do Folato
Resistência a Agentes Antimaláricos
Outros Protozoários
Caso 3
Fisiologia dos Protozoários Intestinais
Ciclo de Vida da *Entamoeba histolytica*
Vias de Fermentação
Farmacologia dos Agentes Antiprotozoários
Metronidazol
Tinidazol
Nitazoxanida
Outros Agentes Antiprotozoários
Helmintos
Caso 4
Fisiologia dos Helmintos
Ciclo de Vida do *Onchocerca volvulus*
Atividade Neuromuscular
Farmacologia dos Agentes Anti-Helmínticos
Agentes que Interrompem a Atividade Neuromuscular
Outros Agentes Anti-Helmínticos
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Mais de um bilhão de pessoas no mundo inteiro são infectadas e infestadas por parasitas. Os parasitas de importância médica incluem os protozoários (como os microrganismos que causam malária, toxoplasmose, giardíase, amebíase, leishmaniose e tripanossomíase) e os helmintos ("vermes"). Os vermes que infestam os seres humanos incluem os cestódeos ("vermes chatos" ou "tênias", como os helmintos causadores da teníase), os nematódeos ("vermes cilíndricos" que causam filaríase, estrongiloidíase e ascaridíase) e os trematódeos ("fascíolas", como o verme que causa a esquistossomose).

Idealmente, os agentes antiparasitários devem ser dirigidos para alvos constituídos por estruturas ou vias bioquímicas presentes ou acessíveis apenas nos parasitas. Entretanto, muitos dos fármacos antiparasitários atuam através de mecanismos desconhecidos ou pouco definidos. Este capítulo trata de vários dos fármacos mais bem definidos, incluindo aqueles ativos contra espécies de *Plasmodium* (que causam a malária), *Entamoeba histolytica* (que provoca amebíase) e *Onchocerca volvulus* (responsável pela oncocercíase, uma infecção causada por filária, conhecida como "cegueira do rio"). Em cada um desses casos, os agentes antiparasitários interferem nas necessidades metabólicas do parasita: a dependência dos plasmódios causadores da malária em relação ao metabolismo do heme, a dependência dos parasitas intestinais em relação a vias específicas de fermentação e a dependência dos helmintos na atividade neuromuscular. Esses três exemplos não proporcionam uma abrangência dos antiparasitários, porém ressaltam a oportunidade de utilizar ou planejar agentes farmacológicos para interromper exigências metabólicas dos parasitas.

PLASMÓDIOS DA MALÁRIA

A cada ano, 300 a 500 milhões de indivíduos em mais de 90 países desenvolvem a malária, e 1,3 a 2,7 milhões morrem dessa infecção. A malária representa a doença parasitária mais importante e uma das infecções mais importantes dos seres humanos. A malária humana é causada por quatro espécies de plasmódios parasitas: ***Plasmodium falciparum***, ***P. vivax***, ***P. malariae*** e ***P. ovale***. O tipo mais grave de malária é provocado por *P. falciparum*.

■ Caso 1

Binata, uma menina de 3 anos de idade que vive no Senegal, goza de boa saúde quando, um belo dia, começa a sentir calor,

tem sudorese e calafrios com tremores, pára de alimentar-se e torna-se intermitentemente apática e letárgica. Vários dias depois, esses sintomas alcançam o seu auge com uma convulsão e estado de coma. Os pais de Binata a levam imediatamente à clínica local, onde a criança inconsciente é examinada: o pescoço não apresenta rigidez, porém registra-se uma temperatura de 39,4ºC. Os pulmões são claros à ausculta, e não há exantema aparente. O esfregaço de sangue periférico revela trofozoítos em anel de *P. falciparum* em cerca de 10% dos eritrócitos. Binata recebe os únicos agentes antimaláricos disponíveis na clínica: cloroquina e pirimetamina–sulfadoxina; todavia, não se observa nenhuma melhora, e a criança falece em 24 horas.

QUESTÕES

- **1.** Por que Binata morreu?
- **2.** Por que Binata não melhorou após a administração dos agentes antimaláricos?
- **3.** Com que freqüência uma criança morre de malária?

■ Caso 2

O Sr. G é um engenheiro de *software* de 36 anos de idade, casado, nascido e criado na Índia. Muda-se para os Estados Unidos e goza de boa saúde durante os primeiros seis meses. Começa então a apresentar episódios de febre, cefaléia e dores no corpo. Uma semana depois procura o seu médico, que, ao examinar um esfregaço de sangue do Sr. G, estabelece o diagnóstico de malária e prescreve cloroquina para o tratamento. A terapia com cloroquina produz resolução completa dos sintomas. Entretanto, o Sr. G observa uma recorrência da febre e dos outros sintomas três meses depois e retorna ao consultório do médico.

QUESTÕES

- **1.** Qual a provável explicação para a recorrência da febre do Sr. G?
- **2.** De que maneira o tratamento do Sr. G pode ser modificado para que não haja recidiva de sua doença?

Fig. 35.1 Ciclo de vida da malária. Os plasmódios da malária possuem um complexo ciclo de vida, que depende do ser humano e do mosquito *Anopheles* spp. Os gametócitos presentes no ser humano infectado são transferidos para o mosquito durante uma picada. No estômago do mosquito, forma-se o zigoto, que amadurece, transformando-se em oocisto na parede externa do estômago (*não ilustrado*). Os esporozoítos liberados do oocisto migram para as glândulas salivares. Durante a sua próxima refeição de sangue, o mosquito transfere os esporozoítos do *Plasmodium* spp. de sua saliva para outro ser humano. Os esporozoítos penetram na corrente sangüínea do hospedeiro e migram para o fígado. Os esporozoítos multiplicam-se no fígado e, a seguir, lisam os hepatócitos infectados, liberando merozoítos na circulação. Os merozoítos infectam os eritrócitos, sofrendo ciclos assexuados de infecção e lise eritrocitárias. Alguns merozoítos diferenciam-se em gametócitos, que podem ser então ingeridos por outro mosquito, continuando, assim, o ciclo de infecção. O *P. vivax* e o *P. ovale* também formam hipnozoítos dormentes, que podem permanecer nos hepatócitos infectos por meses a anos antes de sua liberação na circulação (*não ilustrados*).

FISIOLOGIA DOS PLASMÓDIOS DA MALÁRIA

Ciclo de Vida

O ciclo de vida da malária envolve um parasita, um mosquito vetor e um hospedeiro humano (Fig. 35.1). Um mosquito ***Anopheles*** spp. pode ingerir as formas sexuadas dos parasitas da malária (gametócitos) ao alimentar-se do sangue de um ser humano infectado. Após fusão dos gametócitos masculino e feminino e maturação do zigoto no mosquito, os **esporozoítos** são liberados do oocisto. Os esporozoítos, que migram para as glândulas salivares do mosquito, podem ser inoculados na corrente sangüínea de outro hospedeiro humano durante uma refeição subseqüente do vetor. Nos seres humanos, os esporozoítos abandonam o sangue e multiplicam-se no fígado, formando **esquizontes teciduais**. Esse *estágio hepático exo-eritrocitário* é assintomático. Numa infecção típica por *P. falciparum*, as células hepáticas liberam parasitas na corrente sangüínea, sob a forma de **merozoítos**, dentro de 1 a 12 semanas após a picada infecciosa do mosquito. Um único esporozoíto pode produzir mais de 30.000 merozoítos. Os merozoítos invadem os eritrócitos, multiplicam-se de modo assexuado e formam **esquizontes sangüíneos**. Trata-se do *estágio eritrocitário*. Os eritrócitos infectados acabam sofrendo ruptura, liberando outra geração de merozoítos, que continua, assim, o ciclo eritrocitário. Um pequeno número de merozoítos também sofre maturação, diferenciando-se em gametócitos. A ingestão desses gametócitos circulantes por um mosquito apropriado completa o ciclo de vida. Os sintomas clínicos da malária, mais tipicamente febre, são causados pela lise intravascular dos eritrócitos e liberação subseqüente dos merozoítos no sangue. A febre de Binata e a do Sr. G estavam associadas a esses episódios hemolíticos. Infelizmente, Binata desenvolveu malária cerebral por *P. falciparum*.

Os eritrócitos infectados pelo *P. falciparum* expressam "protuberâncias" sobre a sua superfície, que são constituídas por proteínas do hospedeiro e do parasita. As proteínas do parasita incluem a PfEMP-1, uma família de proteínas constituída por aproximadamente 100 a 150 produtos gênicos, que medeiam a fixação dos eritrócitos infectados a receptores celulares — incluindo CD36, ICAM-1, ELAM-1 e sulfato de condroitina — sobre a superfície endotelial no hospedeiro humano. Essa ligação intravascular durante um episódio de malária só ocorre na infecção causada pelo *P. falciparum* e contribui para a "deposição" intravascular dos eritrócitos. A fixação ao endotélio diminui o tempo durante o qual os eritrócitos infectados

circulam sistemicamente, reduzindo, assim, a probabilidade de depuração dessas células infectadas por seqüestro esplênico. Essa "deposição" também é responsável, em grande parte, pela fisiologia da malária causada por *P. falciparum*. A deposição pode afetar qualquer órgão, incluindo o cérebro, os pulmões e os rins; a lesão desses órgãos resulta em hipóxia tecidual, necrose focal e hemorragia. No caso de Binata, houve acometimento do cérebro (a denominada *malária cerebral*).

A malária cerebral, quando não tratada, é quase sempre fatal, e mesmo com tratamento ótimo a taxa de mortalidade da malária cerebral ultrapassa 20%. Binata foi tratada com dois fármacos que, historicamente, foram muito importantes no tratamento de pacientes com malária mas que, infelizmente, não são mais efetivos no momento atual em muitas regiões do mundo, devido à presença disseminada de *P. falciparum* resistente a fármacos. Esses fármacos (cloroquina e uma associação fixa de pirimetamina e sulfadoxina), devido em grande parte a seu baixo custo e disponibilidade, têm sido amplamente utilizados em muitas áreas em desenvolvimento do mundo para tratamento de crianças de mais idade e adultos com imunidade parcial à malária. Todavia, esses fármacos têm pouca utilidade clínica no tratamento de indivíduos não-imunes, como Binata. Devido à crescente ineficiência desses fármacos mais antigos, recomenda-se, na atualidade, que os indivíduos na África subsaariana sejam tratados com um derivado da artemisinina, em associação com um segundo fármaco (ver adiante).

Infelizmente, a história de Binata é muito comum. No mundo inteiro, uma criança, em média, morre de malária a cada 20 segundos; dessas mortes, mais de 90% ocorrem na África subsaariana, mais de 90% acometem crianças com menos de 5 anos de idade e mais de 95% são causados pelo *P. falciparum*. Ainda não foi desenvolvido nenhum agente farmacológico capaz de interferir no papel recentemente elucidado da PfEMP-1 no processo de fixação dos eritrócitos infectados por parasitas da malária ao endotélio.

No caso do Sr. G, o esfregaço de sangue periférico revelou a presença de parasitas *P. vivax* no interior dos eritrócitos. Como as infecções causadas por *P. falciparum* e *P. malariae* envolvem apenas um ciclo de invasão das células hepáticas, os fármacos que eliminam essas espécies dos eritrócitos são habitualmente suficientes para vencer a infecção. Infelizmente, *P. vivax* e *P. ovale* também possuem formas hepáticas latentes (**hipnozoítos**) que liberam merozoítos durante meses até 1 ou 2 anos. Por conseguinte, os indivíduos infectados por *P. vivax* ou *P. ovale* devem ser tratados com agentes efetivos não apenas contra os plasmódios do estágio eritrocitário, mas também contra os parasitas do estágio hepático (ver adiante). Como a cloroquina não elimina as formas hepáticas de *P. vivax* e *P. ovale*, houve recidiva da infecção do Sr. G.

Fig. 35.2 Mecanismos propostos de metabolismo do heme no vacúolo alimentar do plasmódio. Os plasmódios causadores de malária possuem um vacúolo alimentar especializado, que mantém um ambiente intravacuolar ácido pela ação de uma próton ATPase na membrana vacuolar. No interior do vacúolo, a hemoglobina humana é utilizada como fonte de alimento. A hemoglobina sofre proteólise a aminoácidos através da ação de várias enzimas proteolíticas derivadas do plasmódio, incluindo plasmepsinas, falcipaína e falcilisina. A seguir, os aminoácidos protonados são removidos do vacúolo alimentar através do transportador PfCRT. A degradação da hemoglobina também libera heme (ferriprotoporfirina IX). A ferriprotoporfirina IX livre pode reagir com oxigênio, produzindo superóxido (O_2^-); as enzimas de defesa oxidantes, que podem incluir a superóxido dismutase e a catalase derivadas do plasmódio, convertem o superóxido potencialmente citotóxico em H_2O (*não indicado*). Os plasmódios polimerizam a ferriprotoporfirina IX no derivado atóxico, hemozoína; as evidências sugerem que a polimerização exige a atividade de proteínas ricas em histidina de carga positiva (*não indicadas*). O ferro da ferriprotoporfirina IX também pode ser oxidado do estado ferroso (Fe^{2+}) ao estado férrico (Fe^{3+}), com produção concomitante de peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Acredita-se que muitos agentes antimaláricos interrompem o processo do metabolismo do heme da malária; os mecanismos propostos de ação desses fármacos incluem inibição da polimerização do heme, aumento na produção de oxidantes e reação com o heme, formando metabólitos citotóxicos. A figura mostra a inibição da polimerização da ferriprotoporfirina IX pela cloroquina protonada.

Metabolismo do Heme

Os plasmódios possuem capacidade limitada de síntese de aminoácidos *de novo*; por conseguinte, dependem dos aminoácidos liberados das moléculas de **hemoglobina** do hospedeiro ingeridas. Dentro dos eritrócitos, os plasmódios degradam a hemoglobina no interior de um vacúolo digestivo, que consiste em um lisossomo especializado com pH ácido (Fig. 35.2). A hemoglobina sofre degradação seqüencial em seus aminoácidos componentes por proteases aspárticas do plasmódio (plasmepsinas), cisteína protease (falcipaína) e metaloproteases (falcilisina). A degradação da hemoglobina libera aminoácidos básicos protonados e um metabólito do heme tóxico, a ferriprotoporfirina IX. A ferriprotoporfirina IX é destoxificada através de polimerização a hemozoína cristalina. Se não sofrer polimerização, a ferriprotoporfirina IX provoca lesão da membrana lisossomal e toxicidade para o parasita da malária. Acredita-se que os antimaláricos da quinolina (ver adiante) atuam através da inibição da polimerização do heme, criando, dessa maneira, um ambiente tóxico para os plasmódios intra-eritrocitários.

Cadeia de Transporte de Elétrons

Os plasmódios da malária também possuem mitocôndrias com um minúsculo genoma (de aproximadamente 6 kb) que codifica apenas três **citocromos** (grandes complexos de pro-

teína envolvidos no transporte de elétrons e na fosforilação oxidativa). Esses citocromos, juntamente com diversas proteínas mitocondriais específicas derivadas do genoma nuclear do plasmódio, formam uma cadeia de transporte de elétrons rudimentar, cuja organização assemelha-se àquela encontrada nos mamíferos (Fig. 35.3). Nessa cadeia de transporte de elétrons, as proteínas integrais da membrana interna mitocondrial são reduzidas e, em seguida, oxidadas durante o transporte de elétrons de uma proteína intermediária para outra. A energia liberada pelo transporte de elétrons é utilizada para impulsionar uma bomba de prótons através da membrana mitocondrial, e a energia armazenada no gradiente de prótons impulsiona a síntese de ATP. Nessa cadeia de transporte de elétrons, o oxigênio constitui o aceptor final de elétrons, resultando em redução do oxigênio a água.

Os plasmódios obtêm a maior parte de seu ATP diretamente da glicólise e, provavelmente, não utilizam o transporte de elétrons mitocondrial como importante fonte de energia. Todavia, os plasmódios dependem desse transporte de elétrons para a oxidação de enzimas-chave envolvidas na síntese de nucleotídios. Por exemplo, a **diidro-orotato desidrogenase** (DHOD), a enzima que medeia uma etapa inicial no processo de síntese das pirimidinas (ver Cap. 37), catalisa a oxidação do diidro-orotato a orotato. Como parte dessa reação, a DHOD é reduzida, e a enzima precisa ser então reoxidada para efetuar outro ciclo de catálise. A **ubiquinona**, uma proteína integral de membrana localizada próximo ao início da cadeia de transporte de elétrons, aceita elétrons da DHOD reduzida, regenerando, assim, a forma oxidada da DHOD, necessária para a síntese de pirimidinas. Como os plasmódios dependem da síntese de pirimidinas *de novo* para a replicação de seu DNA, a interrupção da capacidade da ubiquinona de oxidar a DHOD pode interromper a replicação do DNA dos plasmódios (ver adiante).

Fig. 35.3 A cadeia de transporte de elétrons mitocondrial nos plasmódios. A cadeia de transporte de elétrons consiste em uma série de etapas de oxidação-redução, que culminam na doação de elétrons ao oxigênio, com formação de água. Nos plasmódios, a cadeia de transporte de elétrons atua como aceptor de elétrons para a diidro-orotato desidrogenase (DHOD) reduzida, uma enzima que é essencial para a síntese de pirimidinas do plasmódio. Nessa cascata, a ubiquinona reduzida (*Q*) transfere elétrons ao complexo do citocromo bc_1 *(Cit* bc_1*)*, o qual então transfere elétrons para o citocromo *c (Cit c)* e, por fim, para a citocromo *c* oxidase (*Cit c oxidase*). Numa redução de 4 elétrons do oxigênio molecular (*mostrado aqui como metade da reação*), a citocromo *c* oxidase doa elétrons ao oxigênio para formar água. Essa cadeia de transferência de elétrons também envolve o bombeamento de prótons através da membrana mitocondrial pela Cit bc_1 e Cit *c* oxidase. O gradiente eletroquímico resultante de prótons é utilizado para a reação de ATP (*não indicado*). A atovaquona antagoniza a interação entre a ubiquinona e o complexo do citocromo bc_1 do plasmódio, interrompendo, assim, a síntese de pirimidinas ao impedir a regeneração da DHOD.

FARMACOLOGIA DOS AGENTES ANTIMALÁRICOS

Os agentes antimaláricos atualmente disponíveis atuam contra alvos constituídos por quatro vias fisiológicas nos plasmódios: metabolismo do heme (**cloroquina**, **quinina**, **mefloquina** e **artemisinina**), transporte de elétrons (**primaquina** e **atovaquona**), tradução de proteínas (**doxiciclina**, **tetraciclina** e **clindamicina**) e metabolismo do folato (**sulfadoxina–pirimetamina** e **proguanil**). A seção que se segue discute os agentes farmacológicos dirigidos contra essas vias.

Do ponto de vista clínico, os antimaláricos podem ser classificados em agentes utilizados para profilaxia (prevenção da malária em indivíduos que residem em uma região de malária ou que estão viajando por essa área), agentes empregados no tratamento de indivíduos com malária aguda na fase eritrocitária e agentes utilizados para eliminar a infecção no estágio hepático de hipnozoíto. Em geral, os fármacos utilizados para profilaxia devem ser bem tolerados e de fácil administração.

Inibidores do Metabolismo do Heme

Durante muitos séculos, os agentes que atuam sobre os parasitas da malária intra-eritrocitários constituíram a base dos esquemas de tratamento antimalárico. Esses compostos são, em sua maioria, congêneres da quinolina, e, por conseguinte, acredita-se que todos tenham mecanismos de ação semelhantes. Acredita-se também que a artemisinina, discutida no final desta seção, atua ao inibir o metabolismo do heme, embora a sua estrutura seja diferente daquela das quinolinas.

Cloroquina

Nesses últimos 2.000 anos, o homem vem utilizando as raízes de *Dichroa febrifuga* ou as folhas da hidrângea no tratamento de indivíduos com malária. Mais recentemente foi constatado ser a casca da árvore **cinchona** um remédio mais efetivo. Em todas essas plantas, um composto da **quinolina** é um agente antiplasmódio farmacologicamente ativo. A **cloroquina**, uma 4-aminoquinolina, foi introduzida em 1935 para uso no tratamento da malária. A cloroquina é uma base fraca que, em sua forma neutra, difunde-se livremente através da membrana do vacúolo alimentar do parasita. Uma vez no interior do ambiente ácido do vacúolo, a cloroquina é rapidamente protonada, tornando-a incapaz de difundir-se para fora do vacúolo. Em conseqüência, a cloroquina protonada acumula-se em altas concentrações no vacúolo alimentar do parasita, onde se liga à ferriprotoporfirina IX e inibe a polimerização desse metabólito do heme. O acúmulo da ferriprotoporfirina IX não-polimerizada leva à lesão oxidativa da membrana, sendo tóxica para o parasita. *Por conseguinte, a cloroquina envenena o parasita ao impedir a destoxificação de um produto tóxico do metabolismo da hemoglobina* (Fig. 35.2).

A cloroquina torna-se concentrada em até 100 vezes nos eritrócitos parasitados em comparação com os eritrócitos não-infectados. Além disso, a concentração de cloroquina necessária para alcalinizar os lisossomos das células de mamíferos é muito maior que a necessária para elevar o pH nos vacúolos alimentares dos parasitas da malária. Por conseguinte, a cloroquina é relativamente atóxica para os seres humanos, apesar de o fármaco provocar comumente prurido em indivíduos de pele escura,

podendo exacerbar também a psoríase e a porfiria. Entretanto, quando administrada em doses supraterapêuticas, a cloroquina pode causar vômitos, retinopatia, hipotensão, confusão e morte. Com efeito, a cloroquina é utilizada no mundo inteiro em suicidas a cada ano (em grande parte por ser de baixo custo, disponível e tóxica em altas doses), e a ingestão acidental por crianças pode ser fatal.

Quando inicialmente introduzida, a cloroquina passou a constituir um fármaco de primeira linha contra todos os tipos de malária; todavia, hoje em dia é ineficaz contra a maioria das cepas de *P. falciparum* na África, na Ásia e na América do Sul (Fig. 35.4). As hipóteses formuladas a respeito dos mecanismos responsáveis pela resistência à cloroquina baseiam-se no achado de que os plasmódios resistentes à cloroquina acumulam uma menor quantidade do fármaco no interior dos vacúolos alimentares do que os plasmódios sensíveis à cloroquina. No vacúolo alimentar, o parasita produz aminoácidos protonados à medida que degrada a hemoglobina. Esses aminoácidos protonados abandonam o lisossomo através de uma proteína transmembrana, denominada PfCRT, codificada por *pfcrt* no cromossomo 7 do *P. falciparum*. Várias mutações da PfCRT foram associadas à resistência à cloroquina; por exemplo, uma substituição da lisina por treonina na posição 76 (K76T) está altamente correlacionado com o aparecimento de resistência à cloroquina. Essa PfCRT mutante provavelmente bombeia a cloroquina protonada para fora do vacúolo alimentar. Essa ação alterada da bomba também pode ser prejudicial para o parasita, talvez devido a uma exportação alterada de aminoácidos e/ou alterações do pH do vacúolo. Muitas cepas de *P. falciparum* com mutações do *pfcrt* apresentam uma segunda mutação no gene *pfmdr1* que codifica Pgh1, uma proteína de membrana do vacúolo alimentar envolvida na regulação do pH. Foi sugerido que essa segunda mutação proporciona uma ação "corretiva", permitindo que prossiga o crescimento do *P. falciparum* resistente à cloroquina na presença de uma mutação do *pfcrt*.

Na atualidade, cepas de *P. vivax* com sensibilidade diminuída à cloroquina estão sendo identificadas com freqüência crescente em áreas da Papua–Nova Guiné, Indonésia e outras áreas focais da Oceania e América do Sul, embora ainda não se tenha estabelecido o mecanismo exato dessa diminuição de sensibilidade à cloroquina nessas cepas. A despeito da preocupação relativa a uma resistência crescente, a cloroquina continua sendo o fármaco de escolha para o tratamento da maioria dos indivíduos com malária causada por *P. ovale*, *P. malariae* e por cepas de *P. falciparum* sensíveis à cloroquina. Além disso, pode ser utilizada de modo profilático para prevenir a malária causada por cepas sensíveis de plasmódios.

Quinina e Quinidina

A **quinina** é um alcalóide constituído por um anel quinolina ligado a um anel de quinuclidina através de um carbinol secundário. O seu isômero óptico, a **quinidina**, possui ações farmacológicas idênticas. Devido à semelhança estrutural da quinina com outras quinolinas antimaláricas, acredita-se que a quinina ataca os plasmódios pelo mecanismo anteriormente descrito. Foi também constatado que a quinina intercala-se no DNA através de uma ligação de hidrogênio, com conseqüente inibição da separação das fitas, transcrição e tradução do DNA. O efeito global consiste em diminuição no crescimento e na replicação dos plasmódios da fase eritrocitária. A quinina e a quinidina são utilizadas no tratamento de indivíduos com malária no estágio eritrocitário agudo, porém não são usadas de modo profilático. A administração de quinina pode causar **cinchonismo**, uma síndrome caracterizada por zumbido, surdez, cefaléias, náusea, vômitos e distúrbios visuais. A quinina e a quinidina também podem prolongar o intervalo QT cardíaco (ver Cap. 18).

Mefloquina

A **mefloquina** é um composto de quinolina estruturalmente relacionado com outros agentes antimaláricos. Ao contrário da quinina, a mefloquina não se liga ao DNA. O mecanismo exato de ação da mefloquina não é conhecido, embora pareça interromper a polimerização da hemozoína nos parasitas da malária intra-eritrocitários. A mefloquina possui diversos efeitos adversos, que não são freqüentes o suficiente para anular o

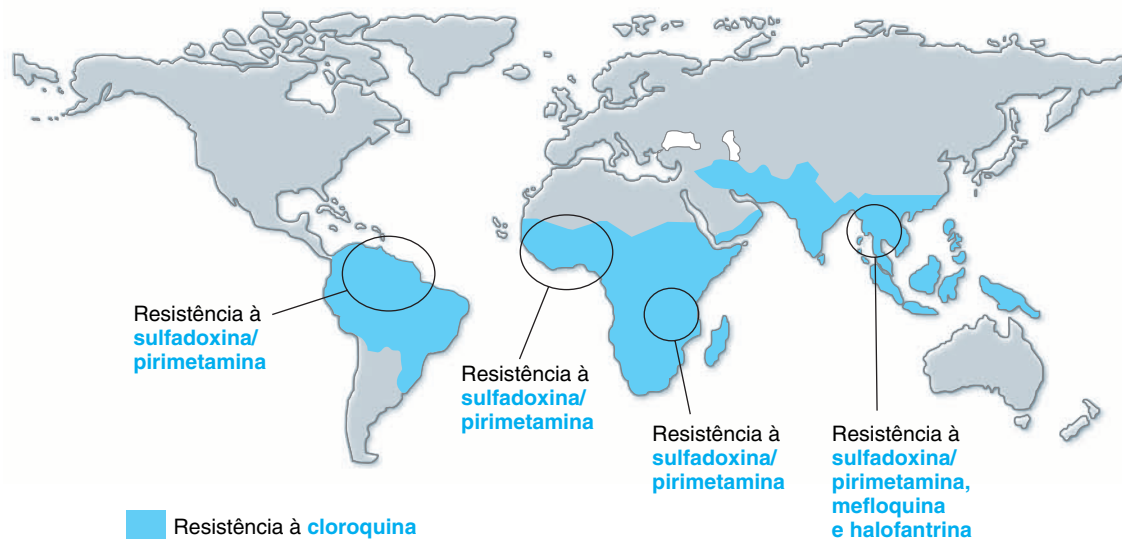



Fig. 35.4 Distribuição geográfica do *Plasmodium falciparum* resistente a fármacos. Historicamente, a cloroquina tem sido o fármaco de escolha para profilaxia e tratamento de indivíduos com malária por *P. falciparum*. Infelizmente, hoje em dia, o *P. falciparum* tornou-se resistente à cloroquina na maioria das áreas do mundo (*na cor azul*). Em muitas áreas, o *P. falciparum* também é resistente a outros agentes antimaláricos, incluindo sulfadoxina–pirimetamina, mefloquina e halofantrina. (A halofantrina está associada a cardiotoxicidade potencialmente letal e, portanto, é raramente utilizada.)

seu uso benéfico. Esses efeitos adversos consistem em náusea, anormalidades da condução cardíaca (incluindo bradicardia, prolongamento do intervalo QT e arritmias) e efeitos neuropsiquiátricos, incluindo sonhos vívidos/pesadelos, insônia, ansiedade, depressão, alucinações, convulsões e, raramente, psicose. Os mecanismos responsáveis por esses efeitos adversos não são conhecidos. A mefloquina pode ser utilizada tanto terapêutica quanto profilaticamente. Foram relatadas cepas de *P. falciparum* resistentes tanto à cloroquina quanto à mefloquina em áreas do sudeste da Ásia.

Artemisinina

A **artemisinina** tem sido utilizada na China (onde é conhecida como *qinghao*) durante séculos para o tratamento de indivíduos com febre. Trata-se de um endoperóxido cíclico que, quando ativado pelo ferro livre ou ligado ao heme, forma um composto de radical livre com carbono no centro (Fig. 35.5). Esse radical livre tem a capacidade de alquilar muitas proteínas, bem como o heme. O mecanismo de especificidade do fármaco para os eritrócitos infectados por plasmódios permanece desconhecido — duas fontes potenciais de especificidade incluem a necessidade de heme da artemisinina para formação de radical livre e o acúmulo preferencial do fármaco nos plasmódios. A administração da artemisinina e seus derivados (**artesunato**, **artemeter**, **artemotil**, **diidroartemisinina**) está associada a uma rápida diminuição dos níveis de parasitas da malária no sangue dos indivíduo infectados, com rápida resolução dos sintomas em pacientes com malária no estágio eritrocitário. A artemisinina não é tão efetiva como agente profilático contra malária.

Devido à resistência disseminada dos parasitas a outros agentes antimaláricos, a terapia de primeira linha para a malária não-complicada e complicada na África subsaariana envolve uma combinação de artemisinina com um segundo agente antimalárico. Embora haja evidências de resistência *in vitro* à artemisinina em cepas isoladas de *P. falciparum* em campo, não foram relatados casos clínicos de infecção resistente. Devido a uma preocupação relativa ao desenvolvimento de resistência e à meia-vida curta dos derivados da artemisinina (de 1 a 11 horas), recomenda-se que os compostos de artemisinina sejam co-administrados com um segundo agente com mecanismo de ação diferente e meia-vida mais longa. Espera-se que a adição do segundo agente possa retardar o desenvolvimento de resistência à artemisinina e prolongar o efeito terapêutico da combinação (ver seção sobre resistência aos fármacos antimaláricos, adiante).

Em geral, a artemisinina e seus derivados são bem tolerados, mas podem ter efeitos adversos neurotóxicos e cardiotóxicos. Em animais de laboratório, foi constatado que a artemisinina provoca neuropatia do tronco encefálico; embora esse efeito potencialmente letal não tenha sido observado em seres humanos, evidências cumulativas sugerem que as artemisininas podem, de fato, estar associadas a comprometimento auditivo e a outros efeitos neurotóxicos. A hipoglicemia ocorre menos freqüentemente do que com a terapia à base de quinina. Não se dispõe de dados de segurança durante a gravidez.

Inibidores do Transporte de Elétrons

Apesar de a cadeia de transporte de elétrons constituir uma característica ubíqua das células eucarióticas, foram desenvolvidos dois agentes que parecem interromper a cadeia de transporte de elétrons dos plasmódios. Essa seletividade deve-se a estruturas moleculares diferentes do mesmo alvo bioquímico, mais do que à presença de uma via enzimática singular nos plasmódios (ver Cap. 31).

Primaquina

A **primaquina** foi aprovada em 1952 para o tratamento de indivíduos com malária. Como a primaquina ataca as formas

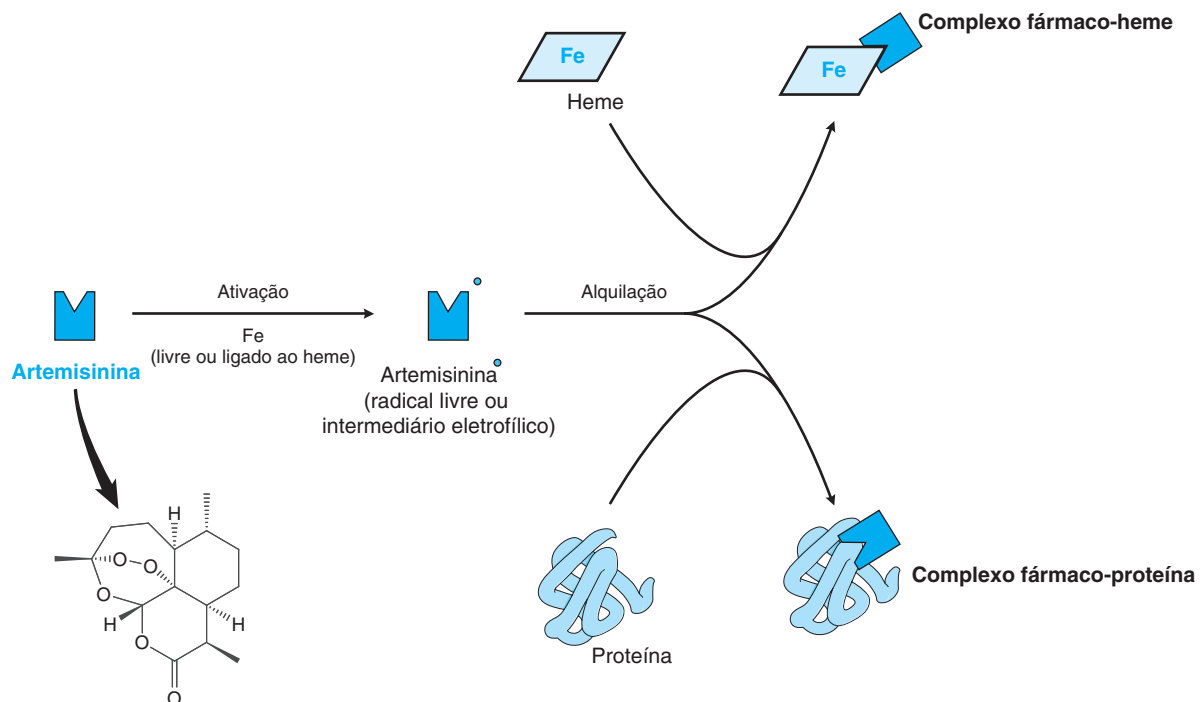



Fig. 35.5 Mecanismo proposto de ação da artemisinina. A artemisinina é um endoperóxido cíclico que forma um radical livre após ativação pelo ferro (Fe). Esse radical livre tem capacidade de alquilar macromoléculas, como o heme e proteínas, resultando na formação de complexos artemisinina-heme e complexos de artemisinina-proteína, que são tóxicos para os plasmódios.

hepáticas da malária causada por *P. vivax* e *P. ovale*, é utilizada para impedir a recrudescência dessas infecções e no momento atual constitui o único fármaco padrão disponível para esse uso. A primaquina interrompe acentuadamente os processos metabólicos das mitocôndrias dos plasmódios. A atividade antimalárica é provavelmente atribuível à **quinona**, um metabólito da primaquina que interfere na função da **ubiquinona** como transportador de elétrons na cadeia respiratória. Outro mecanismo potencial de ação envolve a capacidade de certos metabólitos da primaquina de provocar lesão oxidativa inespecífica das mitocôndrias dos plasmódios.

A primaquina é utilizada predominantemente para eliminar os hipnozoítos hepáticos de indivíduos com malária causada por *P. vivax* ou *P. ovale*. As cepas de *P. vivax* exibem variabilidade intrínseca em sua sensibilidade à primaquina. Por exemplo, a cepa Chesson isolada pela primeira vez de um soldado norte-americano em Papua–Nova Guiné, na década de 1940, é menos sensível à primaquina do que outras cepas. Em virtude dessa variabilidade, recomenda-se, hoje em dia, uma dose aumentada de primaquina (em comparação com a dose mais comum tipicamente administrada) como tratamento padrão. A primaquina também pode ser utilizada como agente profilático.

Os indivíduos com **deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)** possuem uma capacidade limitada de proteger seus eritrócitos da lesão oxidativa. A G6PD é necessária para reduzir o $NADP^+$ a NADPH, que converte a **glutationa** oxidada em glutationa reduzida. A glutationa reduzida protege os eritrócitos ao catalisar a degradação de compostos oxidantes tóxicos. A administração de primaquina provoca estresse oxidativo significativo, devido à formação de numerosos compostos oxidados. Em conseqüência, a primaquina pode induzir **hemólise** maciça e potencialmente fatal em indivíduos com deficiência de G6PD. Por conseguinte, a primaquina nunca deve ser administrada a um indivíduo sem antes confirmar a presença de atividade adequada da G6PD em seus eritrócitos. *A primaquina nunca deve ser administrada a mulheres grávidas*, visto que o fármaco atravessa a placenta e pode induzir hemólise fatal nos eritrócitos fetais, independentemente do estado da G6PD materna. A primaquina também pode causar distúrbios gastrintestinais, metemoglobinemia, neutropenia, hipertensão, arritmias e sintomas neurológicos.

Atovaquona

A **atovaquona** é um análogo estrutural da ubiquinona, a proteína móvel na cadeia de transporte de elétrons. Em condições fisiológicas, a transferência de dois elétrons da ubiquinona reduzida para o complexo do citocromo bc_1 oxida a ubiquinona (Fig. 35.3). A atovaquona inibe a interação entre a ibiquinona reduzida e o complexo do citocromo bc_1 e, portanto, interrompe o transporte de elétrons. Como os plasmódios dependem da cadeia de transporte de elétrons para a regeneração da diidroorotato redutase oxidada, o tratamento com atovaquona interrompe a síntese de pirimidinas e, portanto, impede a replicação do DNA dos plasmódios. É provável que a inibição da cadeia de transporte de elétrons também comprometa outras etapas no metabolismo intermediário que dependem do ciclo de oxidação/redução de proteínas.

O complexo do citocromo bc_1 é uma característica ubíqua dos organismos eucarióticos. A seletividade da atovaquona para os plasmódios baseia-se, provavelmente, em diferenças das seqüências de aminoácidos entre regiões de ligação da ubiquinona-citocromo bc_1 dos seres humanos e dos plasmódios. A atovaquona inibe a atividade do citocromo bc_1 dos plasmódios com seletividade aproximadamente 100 vezes maior em comparação com a forma humana da proteína. Todavia, essa seletividade é facilmente perdida; uma única mutação pontual no complexo do citocromo bc_1 pode tornar os plasmódios resistentes à atovaquona. Por esse motivo, a atovaquona não é utilizada como única medicação. A atovaquona pode ser co-administrada com **doxiciclina**, um inibidor da síntese protéica ou como combinação fixa com **proguanil**, um inibidor da diidrofolato redutase (ver discussão adiante). O proguanil e a atovaquona são sinérgicos na sua atividade antimalárica. É interessante assinalar que esse sinergismo pode não estar relacionado com a ação do proguanil como antifolato, visto que outros inibidores da diidrofolato redutase não apresentam efeitos sinérgicos com a atovaquona. Na verdade, quando administrado com atovaquona, o proguanil pode atuar como agente de desacoplamento nas membranas mitocondriais, aumentando, assim, a despolarização mitocondrial mediada pela atovaquona. Em geral, a atovaquona é bem tolerada; seu uso está associado a uma baixa incidência de efeitos adversos gastrintestinais e ocorrência ocasional de exantema. Em associação com um segundo agente antimalárico, a atovaquona pode ser utilizada terapêutica e profilaticamente.

Inibidores da Tradução

Doxiciclina, Tetraciclina e Clindamicina

Os agentes que interrompem a síntese de proteínas dos parasitas incluem a **doxiciclina**, a **tetraciclina** e a **clindamicina**. A doxiciclina é um isômero estrutural da tetraciclina e é produzida de modo semi-sintético a partir da oxitetraciclina ou metaciclina. A doxiciclina inibe a síntese de proteínas do parasita através de sua ligação à subunidade ribossomal 30S, bloqueando, assim, a ligação do amino-acil tRNA ao mRNA (ver Cap. 32). Em virtude de sua elevada lipofilicidade, a doxiciclina penetra bem nos tecidos corporais, apresenta um grande volume de distribuição e sofre reabsorção dos túbulos renais e trato gastrintestinal, resultando em meia-vida longa. Em virtude de sua biodisponibilidade oral e meia-vida longa, a doxiciclina é um fármaco útil (em combinação com a quinina) para o tratamento de indivíduos infectados por *P. falciparum* resistente à cloroquina. A doxiciclina não deve ser utilizada como agente antimalárico isolado. Os efeitos adversos consistem em fotossensibilidade cutânea, pigmentação dos dentes em crianças e candidíase vaginal. Os efeitos gastrintestinais (incluindo náusea, diarréia e dispepsia) são tipicamente leves, embora raramente possa ocorrer ulceração esofágica.

A tetraciclina e a doxiciclina possuem perfis farmacológicos semelhantes; todavia, a tetraciclina pode ser tomada quatro vezes ao dia. A tetraciclina pode ser utilizada em associação com a quinina para o tratamento de indivíduos com malária resistente à cloroquina; entretanto, seu uso não é recomendado como quimioprofilático da malária.

A clindamicina inibe a síntese de proteínas através de sua ligação à subunidade ribossomal 50S. A clindamicina é utilizada em combinação com a quinina no tratamento de indivíduos com malária, quando o uso de tetraciclina ou de doxiciclina está contra-indicado (p. ex., em mulheres grávidas ou em crianças com menos de 8 anos de idade). Em geral, a clindamicina é bem tolerada, particularmente em crianças; seu principal efeito adverso consiste em risco aumentado de diarréia associada a antibióticos e colite causada por *Clostridium difficile*. A clindamicina não é utilizada como quimioprofilático da malária.

Inibidores do Metabolismo do Folato

O ácido fólico é uma vitamina envolvida na transferência de unidades de um carbono em uma variedade de vias de biossíntese, incluindo a dos precursores do DNA e RNA e certos aminoácidos (ver Cap. 31). Nos seres humanos, o folato é uma vitamina essencial, que precisa ser ingerida na dieta. Nos parasitas e nas bactérias, o folato é sintetizado *de novo*, proporcionando assim um alvo útil para a ação farmacológica seletiva. A inibição do metabolismo do folato pode resultar em tratamento bem-sucedido das infecções parasitárias. No contexto da malária, os antifolatos atuam contra isoformas da diidropteroato sintetase e diidrofolato redutase específicas dos parasitas. São utilizadas terapia de combinação que incluem uma sulfonamida e pirimetamina. Dispõe-se de duas formulações antimaláricas, a **sulfadoxina–pirimetamina** e o **sulfaleno–pirimetamina**.

Sulfadoxina–Pirimetamina

A **sulfadoxina** é um análogo do ácido para-aminobenzóico (PABA), que inibe competitivamente a diidropteroato sintetase dos parasitas, uma enzima essencial na via de síntese do ácido fólico. A **pirimetamina** é um análogo do folato que inibe competitivamente a diidrofolato redutase dos parasitas, a enzima que converte o diidrofolato em tetraidrofolato (Figs. 31.6 e 31.7). A sulfadoxina e a pirimetamina, quando utilizadas em combinação, atuam de modo sinérgico, inibindo o crescimento dos parasitas da malária.

As combinações de sulfadoxina–pirimetamina são altamente efetivas contra os estágios esquizontes sangüíneos do *P. falciparum*, mas não contra os gametócitos, sendo menos efetivas contra outras espécies de malária. Ambos os fármacos ligam-se altamente às proteínas, resultando em meias-vidas de eliminação prolongadas. A meia-vida longa da combinação exerce uma pressão seletiva para o desenvolvimento de resistência a fármacos em áreas com elevado nível de transmissão da malária, de modo que a resistência crescente a essa combinação a tornou menos efetiva para tratamento e profilaxia em muitas partes do mundo (Fig. 35.4).

A sulfadoxina–pirimetamina pode ser administrada em dose única conveniente. Infelizmente, a resistência disseminada dos parasitas da malária a essa combinação limitou acentuadamente a sua utilidade. As reações medicamentosas mais graves envolvem hipersensibilidade ao componente sulfadoxina da combinação. Foi relatada a ocorrência de reações cutâneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson ou eritema multiforme, porém a incidência desses efeitos adversos é rara após terapia de dose única para a malária. Os efeitos hematológicos adversos consistem em anemia megaloblástica, leucopenia e trombocitopenia. A sulfadoxina–pirimetamina não é utilizada como agente quimioprofilático contra malária.

Proguanil

O **proguanil** é um derivado da pirimidina e, a exemplo da pirimetamina, é um inibidor da diidrofolato redutase. O proguanil atua contra as formas hepáticas pré-eritrocitárias de *P. falciparum* e *P. vivax*. O proguanil tem sido usado para profilaxia em associação com a cloroquina em áreas do mundo onde a resistência à cloroquina não é disseminada. Todavia, outros agentes profiláticos são significativamente mais efetivos, e essa combinação raramente ou nunca deveria ser utilizada. O proguanil também pode ser utilizado em uma combinação sinérgica com a atovaquona no tratamento e na prevenção da malária (discutido anteriormente). Em geral, o proguanil é bem tolerado, porém tem sido associado à ocorrência de ulcerações orais, pancitopenia, trombocitopenia e granulocitopenia.

RESISTÊNCIA A AGENTES ANTIMALÁRICOS

A resistência a agentes antimaláricos representa um sério problema de saúde pública e uma barreira significativa ao tratamento efetivo de indivíduos com malária. Em associação com o colapso dos esforços de prevenção efetivos, ausência de poder político e fatores sócio-econômicos, o declínio da eficácia dos fármacos antimaláricos tem contribuído significativamente para a crescente carga de morbidade e mortalidade da malária no mundo inteiro.

Após a sua introdução em 1946, a cloroquina passou a constituir a terapia padrão para o tratamento de indivíduos com malária durante muitos anos. O aparecimento de resistência à cloroquina foi relatado pela primeira vez na década de 1950, e, desde então, observou-se um constante aumento dessa resistência. Na atualidade, a resistência à cloroquina é relatada em todas as partes do mundo, exceto na ilha de Hispaniola e em partes focais da América Central, América do Sul e Ásia. O risco de fracasso terapêutico com cloroquina alcança 64% em algumas áreas da África subsaariana e até 85% no Sudeste da Ásia. A mortalidade infantil duplicou na África oriental e África do Sul nas décadas de 1980 e 1990, quando houve aumento da resistência à cloroquina e à sulfadoxina–pirimetamina. A resistência à cloroquina foi associada a uma duplicação global da mortalidade infantil por malária, com aumentos de até 11 vezes em certas áreas. A resistência do *P. vivax* à cloroquina era desconhecida até 1989, porém tornou-se atualmente endêmica na Indonésia e Papua–Nova Guiné. Surgiram também relatos de *P. vivax* resistente à cloroquina na América do Sul, Brasil, Myanmar e Índia.

Foi relatada a ocorrência de resistência à sulfadoxina–pirimetamina após a introdução dessa combinação em 1971, como terapia de segunda linha para tratamento de indivíduos infectados por *P. falciparum* resistente à cloroquina. A resistência à sulfadoxina–pirimetamina foi inicialmente relatada no sudeste da Ásia; todavia, na atualidade, tornou-se relativamente disseminada na América do Sul e está cada vez mais prevalente na África.

Foram observadas cepas de *P. falciparum* resistentes à mefloquina no sudeste da Ásia após a introdução disseminada desse fármaco na década de 1980. A resistência à mefloquina ainda não está mais amplamente disseminada devido, em grande parte, ao fato de que esse fármaco não é, hoje em dia, utilizado de modo rotineiro no tratamento de indivíduos com malária.

Muitos fatores contribuem para o desenvolvimento de resistência a fármacos nos parasitas da malária, incluindo uso inapropriado e/ou não supervisionado dos fármacos, disponibilidade inconsistente dos fármacos, pouca aderência dos pacientes aos esquemas de tratamento, devido a efeitos adversos e outros fatores, qualidade inconsistente na fabricação dos fármacos, presença de medicamentos falsificados e custos proibitivos. A terapia de combinação para reduzir o desenvolvimento de resistência constitui uma estratégia que vem sendo empregada há muito tempo no tratamento de pacientes com tuberculose, hanseníase e infecção pelo HIV, e essa abordagem também é fortemente recomendada para o tratamento de indivíduos com malária. Por exemplo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) exigiu a interrupção da produção de todos os produtos contendo apenas artemisinina e solicitou a produção apenas de combinações fixas de dois fármacos, contendo artemisinina.

Embora as artemisininas de rápida ação possam reduzir a carga de parasitas por um fator de 10^4 a cada ciclo de tratamento, resultando em rápida eliminação dos parasitas da corrente sangüínea, a meia-vida curta desses fármacos favorece a possibilidade de recrudescência da infecção e o risco de pressão seletiva para resistência ao fármaco. Para superar esses riscos, a OMS recomenda a combinação de uma artemisinina com um agente esquizonticida sangüíneo de eliminação lenta.

OUTROS PROTOZOÁRIOS

Além do plasmódio, outros protozoários de importância médica incluem a *Entamoeba histolytica*, o microrganismo responsável pela amebíase; a *Giardia lamblia*, o microrganismo que provoca giardíase; o *Cryptosporidium parvum*, que causa criptosporidiose; o *Trypanosoma brucei rhodesiense* e *T. b. gambiense*, os agentes etiológicos da doença do sono africana; o *Trypanosoma cruzi*, o agente causador da doença de Chagas; e *Leishmania* spp., os agentes que causam leishmaniose. Como a *E. histolytica* é mais bem conhecida, a seção de fisiologia adiante irá enfocar esse parasita; entretanto, a seção de farmacologia inclui não apenas agentes efetivos contra a amebíase, mas também fármacos efetivos contra a doença do sono africana, a doença de Chagas e a leishmaniose.

■ Caso 3

O Sr. S, um jornalista norte-americano de 29 anos de idade, volta de uma viagem ao sudeste da Ásia. Sente-se bem disposto nas primeiras 5 semanas de seu retorno, mas começa então a apresentar diarréia leve, dor abdominal e mal-estar. Não atribui os sintomas à viagem, visto que surgiram bem depois. Além disso, a sua esposa consumiu os mesmos alimentos e a mesma água durante a viagem, e ela encontra-se bem. Por esse motivo, o Sr. S ignora os sintomas durante uma semana, mas acaba procurando o seu médico ao perceber que eles não estão cedendo espontaneamente. O exame físico revela hipersensibilidade no quadrante superior direito do abdome. O exame de sangue é notável pelos níveis elevados de enzimas hepáticas, e a tomografia computadorizada (TC) revela um abscesso hepático. O exame de fezes é positivo para heme e para cistos de *E. histolytica*.

QUESTÕES

- **1.** Por que a esposa do Sr. S é assintomática?
- **2.** Quais as complicações potenciais da doença do Sr. S se esta não for tratada?

FISIOLOGIA DOS PROTOZOÁRIOS INTESTINAIS

Os protozoários entéricos *Entamoeba dispar* e *E. histolytica* são morfologicamente indistinguíveis, embora essas duas espécies possam ser diferenciadas com o uso de anticorpos monoclonais específicos. A *E. dispar* não provoca doença invasiva (i. é, não compromete o epitélio intestinal), enquanto a *E. histolytica* pode produzir um estado de portador assintomático, colite invasiva ou as denominadas *infecções metastáticas* (habitualmente abscessos hepáticos).

Cerca de 5 a 10% dos indivíduos que vivem na pobreza em países em desenvolvimento apresentam evidências sorológicas de infecção anterior por *E. histolytica*. Estima-se que 50 milhões de casos de disenteria sejam causados por *E. histolytica* anualmente, resultando em 40.000 a 100.000 mortes. Como a esposa do Sr. S consumiu os mesmos alimentos e a mesma água do marido, é também provável que esteja infectada por *E. histolytica*. Por razões incertas, ela excretou a *E. histolytica* de modo assintomático, enquanto o seu esposo desenvolveu doença invasiva.

Ciclo de Vida da *Entamoeba histolytica*

Ocorre infecção colônica pela *E. histolytica* em conseqüência da ingestão de cistos através da via fecal-oral, como, por exemplo, com a ingestão de água contaminada. A ocorrência ou não de invasão intestinal pode ser uma função do número de cistos ingeridos, da cepa do parasita, da motilidade do trato gastrintestinal do hospedeiro e da presença de bactérias entéricas apropriadas que servem de nutrição para as amebas. Ocorre doença quando os trofozoítos ativos invadem o epitélio intestinal, podendo ocorrer disseminação secundária para o fígado através da circulação porta (Fig. 35.6). Como o

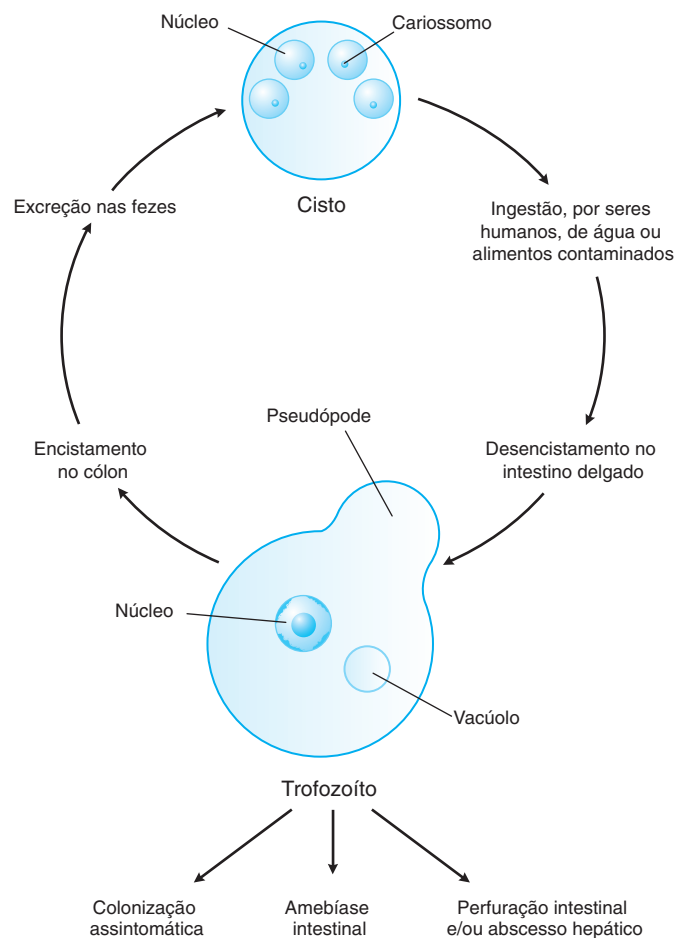



Fig. 35.6 Manifestações da amebíase. A ingestão de cistos de *Entamoeba histolytica* pode resultar em vários desfechos clínicos diferentes, incluindo desde a excreção assintomática dos cistos até o desenvolvimento de doença invasiva. Ocorre infecção assintomática quando os cistos ingeridos sofrem desencistamento (amadurecimento) no intestino delgado, porém não invadem a mucosa intestinal. A seguir, esses trofozoítos sofrem encistamento no cólon e são eliminados nas fezes. Ocorre doença invasiva quando os trofozoítos ativos invadem o epitélio intestinal. Essa invasão pode resultar em colonização assintomática, amebíase intestinal (disenteria amebiana) — que se caracteriza por diarréia e cólicas abdominais — ou perfuração intestinal. A disseminação da infecção pela veia porta pode causar abscessos hepáticos.

próprio nome indica, a *E. histolytica* provoca lise e destruição do tecido humano. Tipicamente, os trofozoítos multiplicam-se superficialmente à muscular da mucosa do intestino e sofrem disseminação lateral. Além disso, podem penetrar mais profundamente, perfurando, em certas ocasiões, a parede intestinal, com disseminação local. A disseminação para o fígado também é comum. No caso do Sr. S, a TC revelou comprometimento do fígado, com formação de abscesso.

A *E. histolytica* é encontrada em duas formas: o **cisto** inativo, porém infeccioso, e o **trofozoíto** ativo. Os cistos são ingeridos na água ou nos alimentos contaminados. O desencistamento ocorre no intestino delgado, onde os trofozoítos amadurecem. O trofozoíto é capaz de invadir os tecidos do hospedeiro. No corpo humano, os trofozoítos movem-se com o uso de pseudópodes e ingerem bactérias, outros protozoários e eritrócitos do hospedeiro. O trofozoíto pode transformar-se em uma forma de cisto binucleado, que amadurece, produzindo um cisto tetranucleado que migra pelo cólon, mas que não tem capacidade de invadir a mucosa (Fig. 35.6).

Os sintomas produzidos pela amebíase variam desde diarréia e cólica abdominal até disenteria fulminante e formação de abscesso hepático. Menos de 40% dos indivíduos com disenteria amebiana desenvolvem febre e, tipicamente, o exame microscópico das fezes revela poucos neutrófilos. O aparecimento dos sintomas pode variar desde poucos dias até 1 ano após a exposição, ou pode nunca haver sintomas. Os sintomas do Sr. S só apareceram dentro de pelo menos um mês após a exposição, razão pela qual não atribuiu esses sintomas à sua viagem.

Vias de Fermentação

A *E. histolytica* e outros parasitas intestinais constituem um grupo distinto de eucariotas, com novas adaptações para seu nicho anaeróbico. Por exemplo, a *E. histolytica* carece de **enzimas de fermentação** (lactato desidrogenase e piruvato descarboxilase) que são encontradas nas leveduras e em outros eucariotas. As amebas também carecem de enzimas da fosforilação oxidativa, ciclo de Krebs e piruvato desidrogenase. Com efeito, as amebas (e muitos microrganismos anaeróbicos) utilizam novas enzimas para proporcionar uma fonte para a transferência de elétrons que impulsionam o metabolismo.

As *amebas são fermentadores obrigatórios da glicose em etanol* (Fig. 35.7). Muitas dessas enzimas de fermentação, que estão ausentes nos seres humanos, nas leveduras e na maioria das eubactérias, contêm um conjunto de complexos de ferro-enxofre, denominadas **ferredoxinas**, que transferem elétrons em condições acentuadamente redutoras (anaeróbicas). Essa situação contrasta com o heme e com os citocromos, que utilizam centros de ferro para a transferência de elétrons em condições oxidantes (aeróbicas). A piruvato-ferredoxina oxidorredutase (**PFOR**), que contém um único domínio de ferredoxina, catalisa descarboxilação do piruvato a acetil CoA, com produção de CO_2. A atividade da PFOR também produz ferredoxina reduzida, que pode reduzir prótons para formar gás hidrogênio, ou reduzir o $NADP^+$ a NADPH. A acetil CoA é reduzida a etanol através da álcool desidrogenase E (ADHE), com recuperação de dois co-fatores de NAD^+. As bactérias anaeróbicas (p. ex., *Helicobacter* spp. e *Clostridium* spp.) expressam PFOR, ferredoxinas e ADHE semelhantes àquelas dos protozoários intestinais. Com efeito, a análise filogenética sugere que a maioria dos genes que codificam enzimas de fermentação dos parasitas e muitos dos genes que codificam enzimas de parasitas envolvidas no metabolismo energético foram lateralmente transferidos a partir das bactérias anaeróbicas. Embora a transferência lateral de genes seja extraordinariamente freqüente entre as bactérias, ela é extremamente rara entre bactérias e eucariotas superiores, que mantêm seus gametas em um ambiente estéril.

FARMACOLOGIA DOS AGENTES ANTIPROTOZOÁRIOS

Metronidazol

O **metronidazol** é inativo até ser reduzido no hospedeiro ou nas células microbianas que possuem um grande potencial redox negativo; esses potenciais redox são encontrados em muitos parasitas intestinais anaeróbicos ou microaerofílicos. Pode ocorrer ativação através de interação com ferredoxina reduzida ou com nitrorredutases específicas (Fig. 35.7). O metronidazol ativado forma compostos citotóxicos reduzidos, que se ligam a proteínas, membranas e DNA nas células-alvo, causando lesão grave.

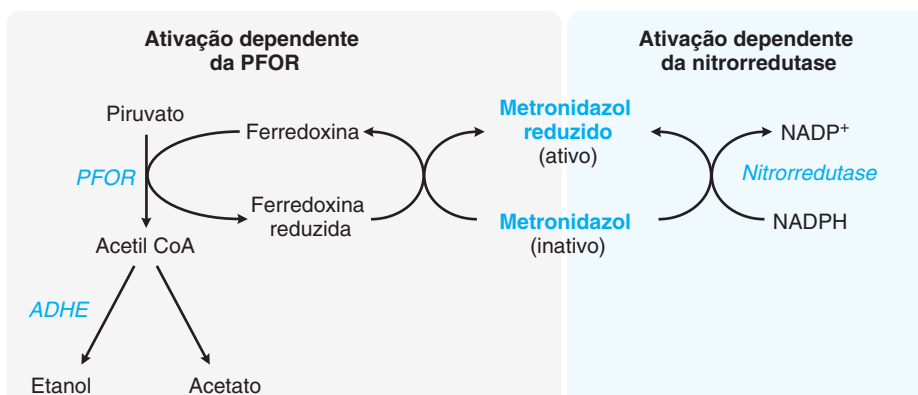



Fig. 35.7 Enzimas de fermentação nos microrganismos anaeróbicos e mecanismos de ativação do metronidazol. Os microrganismos anaeróbicos metabolizam o piruvato a acetil CoA; essa conversão é catalisada pela enzima piruvato-ferredoxina oxidorredutase (PFOR). A seguir, a acetil CoA é hidrolisada a acetato ou oxidada a etanol pela álcool desidrogenase E (ADHE). O metronidazol é um pró-fármaco; contém um grupo nitro que deve ser reduzido para que o fármaco se torne ativo. O metronidazol reduzido mostra-se altamente efetivo contra microrganismos anaeróbicos, provavelmente devido à formação de intermediários citotóxicos, que provocam lesão do DNA, das proteínas e das membranas. Dois aspectos do metabolismo anaeróbico proporcionam uma oportunidade para a redução seletiva do grupo nitro. Em primeiro lugar, a reação catalisada PFOR resulta em redução da ferredoxina; a seguir, a ferredoxina reduzida pode transferir seus elétrons ao metronidazol, resultando em metronidazol reduzido (ativo) e ferredoxina reoxidada. Em segundo lugar, muitos microrganismos anaeróbicos expressam enzimas nitrorredutases, que reduzem seletivamente o metronidazol e, nesse processo, oxidam o NADPH a $NADP^+$.

A sensibilidade ao metronidazol está diretamente relacionada com a presença de atividade da PFOR. A maioria dos eucariotas e as eubactérias carecem de PFOR e, por conseguinte, são incapazes de ativar o metronidazol. Todavia, nos tecidos pouco oxigenados, como os abscessos, o metronidazol pode ser ativado. Como a PFOR é expressa nos protozoários, porém não tem nenhum equivalente no sistema de mamíferos, o fármaco é seletivamente tóxico para as amebas e os microrganismos anaeróbicos.

O uso disseminado de metronidazol levou ao desenvolvimento de resistência do *Helicobacter pylori*, uma causa bacteriana comum de gastrite e úlceras pépticas (ver Cap. 45). Essa resistência deve-se a uma mutação nula no gene *rdxA*, que codifica uma NADPH redutase insensível ao oxigênio. Foi também observada uma resistência de baixo nível ao metronidazol em vários protozoários anaeróbicos, incluindo tricomonas (em decorrência da expressão diminuída de ferrodoxina), giárdias (causada por uma diminuição da atividade da PFOR e da permeabilidade ao fármaco) e amebas (devido à expressão aumentada da **superóxido dismutase**). Entretanto, a resistência ao metronidazol entre os parasitas intestinais ainda não se tornou clinicamente importante.

Existem três explicações para o desenvolvimento lento de resistência ao metronidazol entre os parasitas entéricos. Em primeiro lugar, os parasitas luminais são, em geral, diplóides, de modo que a ocorrência de uma única mutação tipicamente não confere resistência. Isso contrasta com o caso das bactérias haplóides e de certos estágios haplóides do *P. falciparum* nos quais a resistência desenvolve-se mais rapidamente. Em segundo, os parasitas intestinais têm poucas alternativas metabólicas para a atividade da PFOR. Em terceiro lugar, o metronidazol é hidrofílico, de modo que a hiperexpressão ou a modificação da glicoproteína P, que confere resistência a fármacos hidrofóbicos, não aumenta o efluxo do metronidazol.

Os efeitos adversos do metronidazol consistem em desconforto gastrintestinal, cefaléias, neuropatia ocasional, gosto metálico e náusea. O metronidazol também provoca náusea e rubor quando tomado concomitantemente com álcool (produzindo um denominado *efeito semelhante ao dissulfiram*, causado pela inibição do metabolismo do etanol). O metronidazol mostra-se ativo contra os trofozoítos da *E. histolytica* nos tecidos, porém exibe muito menos atividade contra amebas intraluminais (provavelmente, em grande parte, devido à extensa absorção do fármaco no trato gastrintestinal superior, resultando em sua baixa concentração na luz do cólon, onde residem as amebas). Por conseguinte, os indivíduos com amebíase invasiva são tipicamente tratados em primeiro lugar com metronidazol (para erradicar os trofozoítos que estão invadindo ativamente os tecidos do hospedeiro) e, a seguir, com um segundo fármaco apresentando maior atividade intraluminal, como **iodoquinol** ou **paromomicina**. Esses últimos dois fármacos matam as amebas através de mecanismos desconhecidos; todavia, são pouco absorvidos pelo trato gastrintestinal e, portanto, alcançam altas concentrações na luz do cólon.

Tinidazol

O **tinidazol**, um nitroimidazol de segunda geração relacionado com o metronidazol, foi recentemente aprovado para uso nos Estados Unidos, embora esteja disponível há muitos anos em outros países. Mostra-se efetivo contra diversos protozoários e é licenciado para o tratamento da giardíase, amebíase e tricomoníase vaginal. Seu mecanismo de ação não está bem esclarecido, porém acredita-se que seja semelhante ao do metronidazol e relacionado com a geração de radicais livres citotóxicos. Um benefício particular do timidazol é que a duração de um ciclo terapêutico do fármaco é mais curta do que a do metronidazol. O tinidazol também é mais bem tolerado do que o metronidazol, porém é também ineficaz como agente luminicida para o tratamento de infecções por amebas. Os efeitos adversos são raros e discretos e consistem em desconforto gastrintestinal e desenvolvimento ocasional de gosto metálico na boca. O tinidazol não é recomendado durante o primeiro trimestre de gravidez, durante o aleitamento e para crianças com menos de 3 anos de idade.

Nitazoxanida

A **nitazoxanida** é um derivado nitrotiazolil-salicilamida estruturalmente relacionado com o metronidazol. A nitazoxanida possui amplo espectro de ação, incluindo atividade contra protozoários, bactérias anaeróbicas e helmintos. Nos Estados Unidos, foi aprovada para uso em crianças com giardíase e em adultos e crianças com criptosporidiose. Como análogo estrutural do pirofosfato de tiamina, a nitazoxanida inibe a PFOR, que converte o piruvato em acetil CoA nos protozoários e nas bactérias anaeróbicas. Seu mecanismo de ação contra os helmintos não está bem esclarecido. Após administração oral, a nitazoxanida é rapidamente hidrolisada ao metabólito ativo, a tizoxanida. O metabólito ativo é excretado na urina, na bile e nas fezes. Em geral, a nitazoxanida é bem tolerada, com poucos efeitos adversos relatados.

Outros Agentes Antiprotozoários

A **pentamidina** pode ser utilizada no tratamento de indivíduos com tripanossomíase africana (doença do sono africana) de estágio inicial, causada por ***Trypanosoma brucei gambiense*** e por certas cepas de ***T. b. rhodesiense***. A tripanossomíase de estágio inicial é definida como uma doença que não acomete o sistema nervoso central (SNC). A pentamidina inibe a síntese de DNA, RNA, proteína e fosfolipídios. O fármaco possui alta afinidade pelo DNA nos cinetoplastos (uma organela que contém DNA em certos protozoários) e suprime a replicação e a função dos cinetoplastos. Os protozoários que possuem cinetoplastos incluem *Trypanosoma* e *Leishmania* spp. A pentamidina também pode inibir a **diidrofolato redutase**. Algumas cepas de *Trypanosoma* apresentam um sistema de captação de alta afinidade para o fármaco, contribuindo para sua seletividade. A pentamidina pode provocar fadiga, tonteira, hipotensão, pancreatite e lesão renal. Na atualidade, a pentamidina é utilizada mais comumente como tratamento de segunda linha de indivíduos com **pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*)** (PPC), uma infecção comum que acomete pacientes com AIDS.

A **suramina** é outro fármaco utilizado no tratamento de indivíduos com tripanossomíase africana de estágio inicial. A suramina interage com muitas macromoléculas e inibe numerosas enzimas, incluindo aquelas envolvidas no metabolismo energético (p. ex., glicerol fosfato desidrogenase). Inibe também a RNA polimerase e, por conseguinte, interfere na replicação dos parasitas. A suramina pode causar prurido, parestesias, vômitos e náusea. A base bioquímica da seletividade relativa da suramina para a tripanossomíase africana não está bem elucidada.

O **melarsoprol** é utilizado como fármaco de primeira linha no tratamento de indivíduos com tripanossomíase africana de estágio avançado (i. é, doença que compromete o SNC). O melarsoprol foi desenvolvido pela conjugação do quelante de metais pesados, dimercaptopropanol, com arsênio trivalente do

óxido de melarseno. O fármaco é insolúvel em água e deve ser dissolvido em propilenoglicol. Os tripanossomos sangüíneos carecem de um ciclo funcional do ácido tricarboxílico e dependem totalmente da glicólise para a produção de ATP. O melarsoprol inibe a piruvato cinase dos tripanossomos, com conseqüente inibição da glicólise e diminuição da produção de ATP. Os tripanossomos afetados perdem rapidamente a sua motilidade e sofrem lise. O melarsoprol também inibe a captação de adenina e adenosina por transportadores dos tripanossomos. As células dos mamíferos são menos permeáveis ao fármaco do que os tripanossomos, e parte da seletividade do melarsoprol baseia-se nessa menor permeabilidade. Infelizmente, o melarsoprol é muito tóxico para os seres humanos (taxa de mortalidade de 4 a 6%). O melarsoprol é administrado por via intravenosa e pode causar flebite grave. É também corrosivo para plásticos, o que limita o seu armazenamento e as opções de administração. Além disso, 5 a 10% dos pacientes com tripanossomíase africana de estágio avançado desenvolvem inflamação intensa do cérebro após administração de melarsoprol ("*encefalopatia reativa*"). Essa complicação está associada a uma taxa de mortalidade de mais de 50%. A administração concomitante de corticosteróides diminui a probabilidade de encefalopatia reativa. A polineuropatia após a administração de melarsoprol também é comum (10%) e pode ser reduzida pela administração concomitante de tiamina.

A **eflornitina** (α-difluorometilornitina) constitui uma alternativa muito menos tóxica ao melarsoprol no tratamento de pacientes com tripanossomíase africana causada por *T. b. gambiense* (doença do sono da África ocidental). A eflornitina mostra-se altamente efetiva contra o estágio tanto inicial quanto avançado da doença do sono africana ocidental, mas não contra a tripanossomíase africana oriental (causada por *T. b. rhodesiense*). A eflornitina é um inibidor seletivo e irreversível da **ornitina descarboxilase** e, portanto, da síntese de poliaminas. A ornitina descarboxilase converte a ornitina em putrescina; trata-se de uma etapa limitante de velocidade na síntese de putrescinas e poliaminas, espermina e espermidina. As poliaminas estão envolvidas na síntese de ácidos nucléicos e na regulação da síntese de proteínas. O *T. b. gambiense* mostra-se sensível à ornitina, possivelmente devido à renovação lenta da ornitina descarboxilase nesses parasitas; por outro lado, o *T. b. rhodesiense* apresenta uma maior taxa de renovação (como as células humanas) e é menos sensível.

O **nifurtimox** é utilizado no tratamento de indivíduos com tripanossomíase do Novo Mundo (doença de Chagas) causada pelo ***Trypanosoma cruzi***. O fármaco sofre redução e gera radicais de oxigênio tóxicos intracelulares no parasita. Forma inicialmente intermediários reduzidos, como radicais nitro aril. Esses radicais podem ser então oxidados para gerar ânions **superóxido** que reagem com água para produzir peróxido de hidrogênio citotóxico. Alguns parasitas, como os tripanossomos, carecem de **catalase** e outras enzimas capazes de degradar o peróxido de hidrogênio. Por conseguinte, esses parasitas são sensíveis à toxicidade dos fármacos nitro aromáticos. As células dos mamíferos são protegidas, devido a seu complemento de enzimas antioxidantes, como catalase, glutationa peroxidase e superóxido dismutase. O nifurtimox pode provocar anorexia, vômitos, perda da memória, transtornos do sono e convulsões.

Estibogliconato de sódio e **antimoniato de meglumina** são utilizados no tratamento de indivíduos com leishmaniose, que é causada por parasitas do gênero *Leishmania*. Esses fármacos contêm antimônio pentavalente e atuam através de um mecanismo desconhecido. Acredita-se que esses agentes inibem a via glicolítica e a oxidação de ácidos graxos, dois processos que são cruciais para o metabolismo intermediário. O antimônio pentavalente também pode ter muitos efeitos inespecíficos, como modificação de grupos sulfidrila. Esses fármacos podem causar supressão da medula óssea, prolongamento do intervalo QT, pancreatite e exantema cutâneo.

A resistência das leishmânias aos agentes antimoniais está sendo reconhecida com freqüência crescente, particularmente no sul da Ásia. Os agentes alternativos incluem a **anfotericina** e a **miltefosina**. O mecanismo de ação da miltefosina não é conhecido. Trata-se de um análogo sintético de éter fosfolipídio que é quimicamente semelhante aos fosfolipídios naturais existentes nas membranas celulares. Foi constatado que a miltefosina possui atividade antineoplásica, imunomoduladora e antiprotozoária. Acredita-se que os efeitos citostáticos e citotóxicos da miltefosina sejam produzidos pela inibição de sistemas enzimáticos associados às membranas plasmáticas (como a proteinocinase C) e inibição da biossíntese de fosfatidilcolina. A miltefosina também pode inibir as respostas induzidas pelo fator de ativação das plaquetas e a formação de fosfato de inositol. Os efeitos imunomoduladores da miltefosina incluem ativação das células T, produção de interferon-gama nas células mononucleares periféricas e aumento da expressão do receptor de interleucina-2 e HLA-DR. O fármaco pode ser administrado por via oral e utilizado no tratamento de pacientes com leishmaniose visceral.

HELMINTOS

Os helmintos são vermes multicelulares com sistemas digestório, excretor, nervoso e reprodutor. Os helmintos parasitas podem infestar o fígado, o sangue, o intestino e outros tecidos do hospedeiro humano. Os helmintos clinicamente importantes podem ser divididos, do ponto de vista filogenético, em três classes: **nematódeos** (vermes cilíndricos), **trematódeos** (fascíolas) e **cestódeos** (tênias). A presença de um sistema nervoso rudimentar proporciona diversos alvos possíveis para os agentes anti-helmínticos. A fisiologia do ***Onchocerca volvulus***, que provoca a oncocercíase ("cegueira do rio"), fornece um exemplo de alvos potenciais para os fármacos anti-helmínticos. Embora a maior parte da discussão que se segue trate da fisiologia e da farmacologia da oncocercíase, são também apresentados vários outros agentes anti-helmínticos.

■ Caso 4

Thumbi é um menino que gosta de pescar no rio próximo à sua aldeia, na República Democrática do Congo. Aos 13 anos de idade, emigra com a família para os Estados Unidos. Pouco tempo depois, começa a coçar vigorosamente os braços e as pernas. Seis meses mais tarde, a mãe o leva a um dermatologista. O exame físico revela um exantema macular e papular, com escoriações nos braços e nas pernas, além de alguns nódulos subcutâneos. O exame do sangue periférico mostra a presença de eosinofilia de alto grau. Efetua-se excisão de um nódulo, que é examinado por um patologista, com estabelecimento do diagnóstico. Thumbi começa o tratamento com ivermectina, porém retorna no dia seguinte em estado febril e sentindo mais coceira do que antes.

QUESTÕES

■ **1.** O que o patologista observou no nódulo subcutâneo?

■ **2.** Por que Thumbi sentiu-se pior imediatamente após o tratamento com ivermectina?

FISIOLOGIA DOS HELMINTOS

Os seres humanos podem ser infestados por helmintos quando ingerem água ou consomem alimentos contaminados com ovos ou larvas. Além disso, as larvas presentes no solo podem penetrar na pele dos seres humanos, e os insetos também podem transmitir outras larvas através de picadas. Se os seres humanos forem o hospedeiro definitivo, os ovos ou as larvas desenvolvem-se em vermes adultos, que podem migrar pelos tecidos e entrar no estágio sexual. Durante o estágio sexual, os vermes adultos liberam ovos ou larvas, que podem ser então eliminados do hospedeiro através do trato gastrintestinal ou do trato urinário. As larvas presentes nos seres humanos também podem ser ingeridas por insetos durante uma refeição de sangue. No ambiente ou no interior de vetores hospedeiros, os ovos ou as larvas tornam-se infestantes para os seres humanos, com reinício do ciclo.

Ciclo de Vida do *Onchocerca volvulus*

A oncocercíase é uma das oito infestações humanas por filárias (um tipo específico de infestação por nematódeos). No caso de Thumbi, uma mosca negra *Simulium* spp. infestada picou e inoculou larvas de *O. volvulus* em sua pele, na África. A seguir, os vermes adultos desenvolveram-se nos tecidos subcutâneos de Thumbi. Os machos e as fêmeas adultos dessas filárias estabeleceram-se em nódulos subcutâneos, onde se acasalaram (Fig. 35.8). Os vermes adultos são grandes (3 a 80 cm de comprimento), assemelham-se a espaguete e podem viver por 10 a 15 anos. Os nódulos possuem aspecto característico, que foi reconhecido pelo patologista. A partir desses nódulos ("*oncocercomas*"), as fêmeas grávidas liberam milhões de microfilárias, que migram livremente através da pele e da córnea. Se forem ingeridas por uma mosca *Simulium*, pode ocorrer maturação adicional, podendo dar prosseguimento ao ciclo. O diagnóstico de oncocercíase baseia-se habitualmente na detecção microscópica das microfilárias em retalhos de pele, e não no exame patológico de oncocercomas excisados. As microfilárias são pequenas (200 a 400 μm); quando degeneram e morrem, provocam reações inflamatórias locais, causando prurido, dermatite e, por fim, cicatrizes. Quando as microfilárias morrem na córnea, induzem ceratite pontilhada que, no decorrer dos anos, leva a cicatrizes e cegueira. Esse comprometimento ocular tornou a oncocercíase a segunda causa principal de cegueira infecciosa no mundo (depois do tracoma) e constitui a razão pela qual é também conhecida como "cegueira do rio" (refletindo também o fato de que as moscas negras que transportam as larvas residem em áreas de rios, como o rio onde Thumbi gostava de pescar). Na ausência de tratamento, Thumbi poderia tornar-se mais um dos 500.000 indivíduos no mundo que estão atualmente cegos ou com comprometimento visual em decorrência da oncocercíase.

Fig. 35.8 Ciclo de vida do *Onchocerca volvulus*. As filárias adultas acasalam-se em nódulos subcutâneos nos seres humanos, liberando microfilárias que provocam dermatite e prurido quando migram através da pele e dos tecidos subcutâneos. As microfilárias que migram através do olho induzem inflamação ocular, que pode levar à cicatriz da córnea e cegueira ("cegueira do rio"). A ivermectina, o agente de escolha no tratamento de indivíduos com oncocercíase, mostra-se efetiva apenas contra as microfilárias; o fármaco não mata as filárias adultas.

Atividade Neuromuscular

A camada subcuticular do músculo longitudinal dos nematódeos é inibida por transmissores **GABAérgicos** e excitada por transmissores **colinérgicos**. Os neurônios motores dos invertebrados não são mielinizados, tornando-os mais vulneráveis à neurotoxina do que os neurônios motores somáticos mielinizados dos seres humanos. (Ver Cap. 7, para informações mais detalhadas sobre o sistema nervoso humano.) Muitos agentes anti-helmínticos modulam a atividade neuromuscular dos parasitas através de aumento da sinalização inibitória, antagonismo da sinalização excitatória (bloqueio não-despolarizante) ou estimulação tônica da sinalização excitatória (bloqueio despolarizante).

FARMACOLOGIA DOS AGENTES ANTI-HELMÍNTICOS

Agentes que Interrompem a Atividade Neuromuscular

Ivermectina

A **ivermectina** é uma lactona macrocíclica semi-sintética que atua contra uma ampla gama de helmintos e artrópodes e que tem sido utilizada mais extensamente no tratamento e no controle da oncocercíase. O mecanismo exato de ação da ivermectina ainda não está bem esclarecido, porém os estudos realizados com *Caenorhabditis elegans* (um helminto do solo extensamente estudado na biologia dos eucariotas como modelo simples de organismo) sugerem que o mecanismo de ação do fármaco envolve uma potencialização e/ou ativação direta dos **canais de cloreto regulados pelo glutamato** nas membranas plasmáticas dos nematódeos. Essa ação resulta em hiperpolarização das células neuromusculares e paralisia da faringe. Acredita-se também que a ivermectina afeta a transmissão inibitória do **ácido gama-aminobutírico (GABA)**, potencializando a liberação de GABA das terminações pré-sinápticas, ativando diretamente os receptores de GABA e potencializando a ligação do GABA a seu receptor. Todos esses efeitos aumentam a transmissão de sinais mediada pelo GABA nos nervos periféricos, resultando em hiperpolarização. O efeito final é variável, dependendo do sistema modelo do nematódeo em estudo, porém *o resultado final consiste em bloqueio da transmissão neuromuscular e paralisia do verme*.

A paralisia da faringe do *O. volvulus* inibe a captação de nutrientes e mata as larvas em desenvolvimento (microfilárias). Infelizmente, a ivermectina não mata as filárias adultas. Entretanto, destrói as microfilárias *in utero*, impedindo assim a produção e a liberação de novas microfilárias das fêmeas adultas durante pelo menos seis meses. Por conseguinte, a ivermectina é utilizada para prevenir a lesão ocular mediada pelas microfilárias e diminuir a transmissão entre seres humanos e vetores (visto que as microfilárias são infestantes para as moscas do gênero *Simulium*); entretanto, não tem a capacidade de curar o hospedeiro humano com infestação por *O. volvulus*. Como a ivermectina não é curativa, é tipicamente administrada a indivíduos infestados a cada 6 a 12 meses para a expectativa de vida dos vermes adultos (5 a 10 anos).

A ivermectina não interage com os receptores de GABA nos vertebrados, porém a sua afinidade pelos receptores de GABA dos invertebrados é cerca de 100 vezes maior. Os cestódeos e os trematódeos carecem de receptores de ivermectina de alta afinidade, o que pode explicar a resistência desses organismos ao fármaco. Nos seres humanos, os receptores de GABA são encontrados principalmente no SNC; entretanto, como a ivermectina não atravessa a barreira hematoencefálica, o fármaco é, em geral, bem tolerado. Quando a barreira hematoencefálica torna-se hiperpermeável, conforme observado em pacientes com meningite, a ivermectina pode ser mais tóxica, podendo resultar em cefaléias, ataxia e coma. Os efeitos adversos da ivermectina são habitualmente atribuídos a respostas inflamatórias ou alérgicas às microfilárias que estão morrendo (“*reação de tipo Mazzotti*”) e consistem em cefaléias, tonteira, fraqueza, exantema, prurido, edema, dor abdominal, hipotensão e febre. Esta foi a razão pela qual Thumbi sentiu-se pior no dia seguinte após iniciar o tratamento.

A ivermectina é largamente utilizada no tratamento de animais com infestações por nematódeos, e já foi relatado o desenvolvimento de resistência à ivermectina em parasitas de gado. Embora se desconheça o mecanismo exato de resistência, a glicoproteína P pode estar envolvida. Em estudos de camundongos, a hipersensibilidade à ivermectina resulta da ruptura do gene *mdr1a* que codifica um transportador de membrana da glicoproteína P. Além disso, a análise do cDNA da glicoproteína P de *Haemonchus contortus* (um nematódeo de importância veterinária) mostra uma homologia de 65% com seqüências da glicoproteína P/proteína de resistência a múltiplos fármacos (MDR) em camundongos e seres humanos. A expressão do mRNA da glicoproteína P é maior em cepas de *H. contortus* selecionadas pela ivermectina do que em cepas não-selecionadas, e o verapamil, que reverte a resistência a múltiplos fármacos ao bloquear os canais de glicoproteína P, aumenta a eficácia da ivermectina. Felizmente, não foi ainda documentada a ocorrência de resistência clinicamente importante nos seres humanos.

Além de seu uso no tratamento de pacientes com oncocercíase, a ivermectina é prescrita no tratamento de indivíduos com estrongiloidíase e *larva migrans* cutânea (que são infecções causadas por nematódeos) e indivíduos com escabiose (infestação por ectoparasitas).

Piperazina e Pamoato de Pirantel

A **piperazina** e o **pamoato de pirantel** são agentes anti-helmínticos de interesse primariamente histórico. São discutidos no resumo farmacológico.

Outros Agentes Anti-Helmínticos

O **albendazol**, o **mebendazol** e o **tiabendazol** inibem a polimerização da tubulina através de sua ligação à β-tubulina. As evidências sugerem que esses agentes são seletivos para a isoforma da β-tubulina dos nematódeos, diminuindo, assim, a toxicidade para o hospedeiro. A inibição da polimerização da tubulina impede a motilidade e a replicação do DNA dos nematódeos (ver Cap. 37), resultando em alterações degenerativas nas células tegumentares e intestinais dos helmintos e causando finalmente a imobilização e a morte dos vermes. Os efeitos dos fármacos contra as células teciduais imóveis de larvas parasitas de cestódeos (p. ex., cisticercose e equinococose) não estão tão bem elucidados, mas também podem envolver a ligação da β-tubulina. Neste caso, os fármacos rompem a integridade tegumentar do protoescólex, uma estrutura larvar que se transforma finalmente na “cabeça” do cestódeo adulto. O tiabendazol provoca náusea significativa, vômitos e anorexia em doses terapêuticas e raramente é utilizado. O mebendazol e o albendazol são mais bem tolerados, e, desses três fármacos, o albendazol é o que apresenta maior biodisponibilidade após administração oral.

O **praziquantel** constitui o fármaco de escolha no tratamento de pacientes infestados por cestódeos adultos (tênias) e trematódeos (fascíolas). O praziquantel também constitui o fármaco de escolha no tratamento de pacientes com esquistossomose, uma infestação por trematódeos que provoca considerável morbidade e mortalidade no mundo inteiro. Embora não se conheça o mecanismo exato de ação do praziquantel, parece que o fármaco aumenta a permeabilidade da membrana do parasita ao cálcio, resultando em contração e paralisia dos vermes. Os principais efeitos adversos do praziquantel consistem em náusea, cefaléia e desconforto abdominal.

A **dietilcarbamazina** (DEC), um derivado da piperazina, constitui o fármaco de escolha no tratamento de indivíduos com infestações por certas filárias, incluindo a filaríase linfática. Seu uso no tratamento de pacientes com oncocercíase foi suplantado, em grande parte, pela ivermectina (em grande

parte devido à melhor tolerabilidade da ivermectina e facilidade de sua administração). Todavia, ao contrário da ivermectina, a DEC mata as filárias adultas e, portanto, é um agente curativo. O mecanismo de ação da DEC não é conhecido, e as hipóteses atuais incluem a estimulação dos mecanismos imunes inatos, a inibição da polimerização dos microtúbulos e a inibição do metabolismo do ácido araquidônico. A DEC é razoavelmente bem tolerada em baixas doses. Os principais efeitos adversos incluem anorexia, cefaléia e náusea. Entretanto, a administração de DEC pode precipitar reações de Mazzotti em indivíduos com carga maciça de microfilárias, e essas reações podem ser fatais. A administração de doses gradualmente menores de DEC minimiza essa possibilidade. A DEC é excretada pelos rins e pode ser necessário efetuar um ajuste de sua dose em indivíduos com diminuição da função renal.

Os agentes antibacterianos também podem desempenhar um papel no tratamento de indivíduos com certas infestações helmínticas. Por exemplo, foi constatado que *O. volvulus* contém um simbionte obrigatório (endobactéria *Wolbachia*) importante na fertilidade do helminto, e o uso de doxiciclina no tratamento de pacientes com oncocercíase leva a uma redução da fertilidade, embriogênese e viabilidade de *O. volvulus*.

Conclusão e Perspectivas Futuras

O desenvolvimento de novos agentes antiparasitários irá depender da contínua investigação de diferenças moleculares e metabólicas entre parasitas e hospedeiros. Os recentes avanços na aplicação de técnicas genéticas e biológicas moleculares ao estudo dos parasitas eucariotas e o conhecimento detalhado dos genomas, transcriptomas e proteomas dos parasitas, vetores e hospedeiros deverão facilitar o desenvolvimento de agentes mais seletivos e efetivos contra numerosas infestações parasitárias. O desenvolvimento de resistência a agentes antiparasitários representa uma preocupação crescente, mais notável entre parasitas causadores da malária e leishmaniose, exigindo o uso criterioso dos fármacos atualmente disponíveis e o desenvolvimento de novos agentes, incluindo vacinas antiparasitárias.

Apesar dos esforços permanentes visando ao desenvolvimento de tratamentos efetivos para indivíduos com malária, a doença continua sendo uma importante causa global de morbidade e de mortalidade. O desenvolvimento de uma vacina efetiva contra malária deverá ter grande impacto nessa praga global. Todavia, o desenvolvimento desse tipo de vacina tem sido dificultado por sérios desafios científicos, incluindo a diversidade de espécies e cepas de parasitas, a diversidade de formas de vida dos parasitas, a sua localização intracelular e a capacidade do *P. falciparum* de sofrer variação antigênica. A situação tem sido agravada pela falta de incentivos econômicos para o desenvolvimento de vacinas. Infelizmente, a complexidade dos parasitas e a sua íntima relação com os hospedeiros infestados sugerem que haverá dificuldades no desenvolvimento de vacinas antiparasitárias efetivas (particularmente contra malária).

Leituras Sugeridas

Baird JK. Effectiveness of antimalarial drugs. *N Engl J Med* 2005; 352:1565–1577. (*Revisão dos agentes antimaláricos atuais*.)

Fox LM, Saravolatz LD. Nitazoxanide: a new thiazolide antiparasitic agent. *Clin Infect Dis* 2005;40:1173–1180. (*Revisão de um agente antiparasitário aprovado recentemente pela FDA*.)

Hoerauf A, Mand S, Volkmann L, et al. Doxycycline in the treatment of human onchocerciasis: kinetics of *Wolbachia* endobacteria reduction and of inhibition of embryogenesis in female *Onchocerca* worms. *Microbes Infect* 2003;5:261–273. (*Relato de tratamento antibacteriano para oncocercose*.)

Jambou R, Legrand E, Niang M, et al. Resistance of *Plasmodium falciparum* field isolates to in vitro artemether and point mutations of the SERCA-type PfATPase6. *Lancet* 2005;366:1960–1963. (*Relato de aparecimento de resistência aos derivados artemisinina usados como agentes únicos*.)

Moorthy VS, Good MF, Hill AV. Malaria vaccine developments. *Lancet* 2004;363:150–156. (*Discussão das dificuldades envolvidas na elaboração de uma vacina efetiva contra malária*.)

Sidhu AB, Verdier-Pinard D, Fidock DA. Chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* malaria parasites conferred by *pfcrt* mutations. *Science* 2002;298:210–213. (*Fornece uma possível explicação molecular para a resistência da malária aos medicamentos*.)

Upcroft P, Upcroft J. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:150–164. (*Discussão dos mecanismos de resistência ao metronidazol; prevê novos alvos para os agentes antiprotozoários*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 35 Farmacologia das Infecções e Infestações Parasitárias

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
AGENTES ANTIMALÁRICOS: INIBIDORES DO METABOLISMO DO HEME *Mecanismo — Diminuem o metabolismo e/ou a remoção dos produtos tóxicos do heme, resultando em aumento da toxicidade para os plasmódios*				
Cloroquina	Malária, todas as espécies	*Retinopatia, prolongamento do intervalo QT, metemoglobinemia, amnésia, morte (em doses supraterapêuticas)* Prurido, fraqueza muscular, agravamento da psoríase e porfiria	Alterações dos campos visuais	A cloroquina protonada acumula-se no interior do vacúolo alimentar do parasita, onde se liga à ferriprotoporfirina IX (heme), inibindo a sua polimerização; o acúmulo da ferriprotoporfirina IX não-polimerizada resulta em lesão oxidativa da membrana A maioria das cepas de *P. falciparum* na África, na Ásia e na América do Sul desenvolveu resistência à cloroquina Mata apenas os plasmódios no estágio eritrocitário Utilizada terapêutica e profilaticamente
Quinina **Quinidina (Ver Cap. 18)**	Malária, particularmente por *P. falciparum*	*Cinchonismo (zumbido, surdez, cefaléias, náusea, vômitos e distúrbios visuais), prolongamento do intervalo QT, coagulação intravascular disseminada, trombocitopenia, hepatotoxicidade, síndrome hemolítico-urêmica, nefrite intersticial* Exantema, hipoglicemia, distúrbio gastrintestinal, cefaléia	Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) Miastenia grave	Mecanismo semelhante ao da cloroquina; além disso, a quinina intercala-se no DNA Utilizada no tratamento da malária aguda no estágio eritrocitário; não é utilizada de modo profilático
Mefloquina	Malária resistente à cloroquina	*Convulsões, sintomas neuropsiquiátricos (sonhos vívidos, insônia, depressão, alucinações, psicose), anormalidades da condução cardíaca (bradicardia, prolongamento do intervalo QT, arritmia)* Distúrbio gastrintestinal, tonteira	Depressão Transtorno de ansiedade generalizada Psicose Esquizofrenia Convulsões	Parece interromper a polimerização do heme a hemozoína no interior dos parasitas da malária no estágio intra-eritrocitário Utilizada terapêutica e profilaticamente
Artemisinina **Artesunato** **Artemeter** **Artemotil** **Diidroartemisinina**	Malária, todas as espécies	*Anemia hemolítica, bradicardia, efeitos neurotóxicos potenciais*	Hipersensibilidade à artemisinina e seus derivados	Formam radicais livres com centro de carbono, que alquilam o heme Terapia de primeira linha para a malária não-complicada e complicada, em associação com um segundo agente antimalárico na África e, com freqüência, na Ásia Não são utilizados profilaticamente Atualmente não disponíveis nos Estados Unidos
AGENTES ANTIMALÁRICOS: INIBIDORES DO TRANSPORTE DE ELÉTRONS *Mecanismo — Inibem alvos moleculares estruturalmente distintos da cadeia de transporte de elétrons dos plasmódios*				
Primaquina	*P. vivax* *P. ovale*	*Anemia hemolítica, leucopenia, metemoglobinemia* Desconforto gastrintestinal	Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) Gravidez Medicações concomitantes que provocam supressão da medula óssea Artrite reumatóide Lúpus eritematoso	Interrompe o metabolismo das mitocôndrias dos plasmódios, provavelmente através de inibição da ubiquinona e lesão oxidativa inespecífica Utilizada na erradicação dos hipnozoítos do *P. vivax* e *P. ovale*; algumas vezes utilizada como profilaxia primária contra todos os plasmódios causadores de malária Mata os parasitas da malária tanto no fígado quanto no estágio eritrocitário
Atovaquona	*P. falciparum* Toxoplasmose Babesiose	Desconforto gastrintestinal, cefaléia, elevação das enzimas hepáticas	Hipersensibilidade à atovaquona	Inibe a interação entre a ubiquinona reduzida e o complexo do citocromo bc_1 Utilizada em combinação com proguanil ou doxiciclina

(*Continua*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 35 Farmacologia das Infecções e Infestações Parasitárias** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
AGENTES ANTIMALÁRICOS: INIBIDORES DA TRADUÇÃO ***Mecanismo — Inibem a síntese de proteínas através de sua ligação à subunidade ribossomal 30S (doxiciclina e tetraciclina) ou à subunidade ribossomal 50S (clindamicina)***				
Doxiciclina **Tetraciclina** **Clindamicina**	Malária, todas as espécies (Ver Cap. 32 para outras indicações)	Fotossensibilidade, distúrbio gastrintestinal, ulceração do esôfago, pigmentação dos dentes em crianças, abaulamento da fontanela em recém-nascidos, candidíase vaginal (doxiciclina e tetraciclina) Distúrbio gastrintestinal e risco aumentado de colite por *C. difficile* (clindamicina)	Hipersensibilidade à doxiciclina, tetraciclina ou clindamicina Segunda metade da gravidez e infância até os 8 anos de idade (doxiciclina e tetraciclina)	Em combinação com a quinina, a doxiciclina ou a tetraciclina são utilizadas no tratamento do *P. falciparum* resistente à cloroquina A clindamicina é utilizada em associação com quinina quando a doxiciclina ou a tetraciclina estão contra-indicadas (p. ex., em mulheres grávidas ou em crianças com menos de 8 anos de idade)
AGENTES ANTIMALÁRICOS: INIBIDORES DO METABOLISMO DO FOLATO ***Mecanismo — Ver fármaco específico***				
Sulfadoxina-pirimetamina **Sulfaleno-pirimetamina**	*P. falciparum*	*Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, anemia megaloblástica, leucopenia, trombocitopenia, nefrotoxicidade* Desconforto gastrintestinal, urticária	Discrasias hematológicas Lactentes com menos de 2 meses de idade Gravidez ou aleitamento Doença hepática ou renal grave	A sulfadoxina e o sulfaleno são análogos do PABA que inibem competitivamente a diidropteroato sintetase dos plasmódios. A pirimetamina é um análogo do folato que inibe competitivamente a diidrofolato redutase dos plasmódios Efetivos contra os estágios de esquizontes sangüíneos de *P. falciparum* mas não contra os gametócitos A sulfadoxina-pirimetamina pode ser administrada em dose única; entretanto, a resistência mundial a essa combinação restringiu acentuadamente a sua utilidade
Proguanil	Malária, todas as espécies	*Pancitopenia, trombocitopenia, granulocitopenia* Ulcerações orais, desconforto gastrintestinal, prurido, cefaléia	Profilaxia da malária por *P. falciparum* em pacientes com grave comprometimento renal	Derivado da pirimidina, que inibe a diidrofolato redutase dos plasmódios Ativo primariamente contra as formas pré-eritrocitárias hepáticas de *P. falciparum* e *P. vivax* Em associação com a cloroquina, é utilizado para profilaxia em áreas onde a resistência à cloroquina ainda não está disseminada Também utilizado em combinação com atovaquona para o tratamento e a prevenção da malária
AGENTES ANTIPROTOZOÁRIOS ***Mecanismo — Ver fármaco específico***				
Metronidazol **Tinidazol**	Bactérias anaeróbicas Amebíase Giardíase Tricomoníase	*Leucopenia, trombocitopenia, ototoxicidade* Efeito semelhante ao dissulfiram com álcool, distúrbio gastrintestinal, cefaléia, neuropatia, gosto metálico na boca, vaginite	Hipersensibilidade ao metronidazol ou outros agentes nitroimidazólicos Hipersensibilidade aos parabenos (formulação em gel) Primeiro trimestre de gravidez O consumo concomitante de álcool resulta em reação semelhante ao dissulfiram	O metronidazol é ativado por enzimas presentes em parasitas e bactérias anaeróbicas, formando compostos citotóxicos reduzidos que provocam lesão das proteínas, membranas e DNA microbianos Ativo contra os trofozoítos de *E. histolytica* nos tecidos, porém com atividade muito menor contra amebas intraluminais Os pacientes com amebíase invasiva são tipicamente tratados em primeiro lugar com metronidazol e, a seguir, com um segundo agente, como iodoquinol ou paromomicina O tinidazol é um nitroimidazol de segunda geração relacionado com o metronidazol; quando comparado com este último, é mais bem tolerado e exige menor duração de tratamento
Nitazoxanida	Giardíase Criptosporidiose	Desconforto gastrintestinal, cefaléia	Hipersensibilidade à nitazoxanida	Estruturalmente relacionada com o metronidazol Inibe a enzima piruvato-ferredoxina oxidorredutase (PFOR), que converte o piruvato em acetil CoA nos protozoários e nas bactérias anaeróbicas O mecanismo de ação contra os helmintos não está bem esclarecido

Pentamidina	Tripanossomíase africana Pneumonia por *Pneumocystis carinii (jiroveci)*	*Pancreatite, nefrotoxicidade, arritmias cardíacas, hipotensão, hipoglicemia, leucopenia, trombocitopenia* Exantema, anormalidades das enzimas hepáticas, broncoespasmo, tonteira	Hipersensibilidade à pentamidina	Inibe a síntese de DNA, RNA, proteína e fosfolipídios e a atividade da diidrofolato redutase Possui alta afinidade pelo DNA nos cinetoplastos e suprime a replicação e a função do cinetoplasto Comumente utilizada como tratamento de segunda linha para indivíduos com pneumonia por *Pneumocystis carinii (jiroveci)*
Suramina	Estágio inicial da tripanossomíase africana	Prurido, parestesias, vômitos, náusea	Hipersensibilidade à suramina	Inibe a RNA polimerase e a glicerol fosfato desidrogenase
Melarsoprol	Estágio avançado da tripanossomíase africana	*Encefalopatia reativa, morte* Febre, flebite, neuropatia	Hipersensibilidade ao melarsoprol	Fármaco de primeira linha para o estágio avançado da tripanossomíase africana, em que a doença acomete o sistema nervoso central O melarsoprol inibe a piruvato cinase dos tripanossomos, inibindo, assim, a glicólise e diminuindo a produção de ATP; o melarsoprol também inibe a captação de adenina e adenosina por transportadores dos tripanossomos O tratamento pode estar associado a uma taxa de mortalidade de 4-6% A administração concomitante de corticosteróides diminui a probabilidade de encefalopatia reativa Administração concomitante de tiamina diminui a probabilidade de polineuropatia
Eflornitina	Tripanossomíase africana ocidental (via intravenosa) Remoção de pêlos (aplicação tópica)	*Mielossupressão, trombocitopenia, convulsões, ototoxicidade*	Hipersensibilidade à eflornitina	Ativa contra os estágios precoce e avançado da tripanossomíase africana ocidental (causada por *T. b. gambiense*); todavia, não é efetiva contra a tripanossomíase africana oriental (causada por *T. b. rhodesiense*) A eflornitina é um inibidor seletivo e irreversível da ornitina descarboxilase; os *T. b. gambiense* são sensíveis à eflornitina, possivelmente devido à renovação lenta da ornitina descarboxilase Nos Estados Unidos, utiliza-se uma formulação tópica de eflornitina para remoção de pêlos
Nifurtimox	Tripanossomíase do Novo Mundo (doença de Chagas)	*Pancitopenia, neuropatia, convulsões* Vômitos, anorexia, perda da memória, transtornos do sono	Hipersensibilidade ao nifurtimox	Gera radicais de oxigênio intracelulares tóxicos no parasita; as células dos mamíferos são protegidas pela atividade de enzimas antioxidantes, como catalase, glutationa peroxidase e superóxido dismutase
Estibogliconato de sódio Antimoniato de meglumina	Leishmaniose	*Mielossupressão, pancreatite química, prolongamento do intervalo QT, disfunção renal* Exantema	Hipersensibilidade ao estibogliconato de sódio ou ao antimoniato de meglumina	Contêm antimônio pentavalente e atuam através de um mecanismo desconhecido; acredita-se que inibem a via glicolítica e a oxidação dos ácidos graxos
Miltefosina	Leishmaniose visceral (oral) Linfomas cutâneos e metástases de câncer de mama para a pele (aplicação tópica)	*Leucocitose, trombocitose* Desconforto gastrintestinal, prurido, exantema	Aleitamento Radioterapia concomitante da pele afetada Metástases grandes e profundas O seu uso não é recomendado para áreas muito pequenas e bem definidas para as quais a cirurgia ou a radioterapia devem ser bem-sucedidas Gravidez	Análogo de éter fosfolipídio sintético, semelhante aos fosfolipídios naturais das membranas celulares Possui atividade antineoplásica, imunomoduladora e antiprotozoária Pode inibir sistemas enzimáticos associados às membranas plasmáticas (como proteinocinase C) e biossíntese de fosfatidilcolina Pode inibir também as respostas induzidas pelo fator de ativação das plaquetas e a formação de fosfato de inositol Os efeitos imunomoduladores incluem ativação das células T, produção de interferon-gama e aumento do receptor de interleucina-2 e da expressão de HLA-DR

(*Continua*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 35 Farmacologia das Infecções e Infestações Parasitárias** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
AGENTES ANTI-HELMÍNTICOS *Mecanismo — Todos os mecanismos levam à paralisia e morte dos vermes; ver cada fármaco individualmente para os mecanismos específicos*				
Ivermectina	Oncocercíase Filaríase linfática Estrongiloidíase Escabiose Larva migrans cutânea	*Convulsões* Respostas inflamatórias ou alérgicas às microfilárias que estão morrendo ("reação do tipo Mazzotti"), incluindo prurido, febre, tonteira, cefaléia	Hipersensibilidade à ivermectina	Potencializa tanto os canais de cloreto regulados pelo glutamato nas membranas celulares dos nematódios quanto a liberação de GABA das terminações pré-sinápticas → hiperpolarização das células neuromusculares e paralisia da faringe Não mata as filárias adultas e, por conseguinte, é incapaz de curar o hospedeiro humano com infecção por *O. volvulus* A ivermectina não atravessa a barreira hematoencefálica; todavia, o fármaco possui toxicidade aumentada para o SNC (cefaléias, ataxia, coma) quando a barreira hematoencefálica torna-se hiperpermeável (como na meningite) Foi constatada a ocorrência de resistência à ivermectina em parasitas de gado, mas não nos seres humanos (até o momento); nos parasitas de gado, a glicoproteína P pode estar envolvida na resistência à ivermectina
Albendazol **Mebendazol** **Tiabendazol**	Infecções por nematódeos Cisticercose Equinococose	*Agranulocitose, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidade, insuficiência renal aguda* Distúrbio gastrintestinal, cefaléia	Hipersensibilidade ao albendazol, mebendazol, tiabendazol	Inibem a polimerização da tubulina através de sua ligação à β-tubulina → alterações degenerativas nas células tegumentares e intestinais dos helmintos O tiabendazol provoca náusea significativa, vômitos e anorexia em doses terapêuticas e raramente é utilizado O mebendazol e o albendazol são mais bem tolerados; dos três fármacos, o albendazol é o que apresenta maior biodisponibilidade após administração oral É necessária uma redução da dose em pacientes com insuficiência renal
Praziquantel	Esquistossomose Infecções por tênias Infecções por fascíola hepática	Cefaléia, distúrbio gastrintestinal	Hipersensibilidade ao praziquantel	Aumenta a permeabilidade da membrana do parasita ao cálcio → contração e paralisia dos vermes
Dietilcarbamazina	Filaríase	*"Reações de tipo Mazzotti" em indivíduos com carga maciça de microfilárias* Anorexia, cefaléia, náusea	Hipersensibilidade à dietilcarbamazina	Mecanismo de ação desconhecido; acredita-se que estimula o sistema imune inato e inibe a polimerização dos microtúbulos e o metabolismo do ácido araquidônico Mata as filárias adultas e é considerado um agente curativo Excretada pelos rins; deve-se considerar um ajuste da dose em indivíduos com diminuição da função renal
Pamoato de pirantel	Infecções por oxiúros, vermes cilíndricos e ancilóstomos	Distúrbio gastrintestinal, tonteira	Hipersensibilidade ao pamoato de pirantel	Provoca liberação constante de acetilcolina → ativação persistente dos receptores nicotínicos de acetilcolina dos parasitas → paralisia tônica Substituído, em grande parte, por fármacos mais efetivos e mais bem tolerados
Piperazina	Infecção por vermes cilíndricos	Distúrbio gastrintestinal, prurido	Hipersensibilidade à piperazina	Agonista do GABA→ paralisia flácida Raramente utilizada

36

Farmacologia das Infecções Virais

Robert W. Yeh e Donald M. Coen

Introdução
Caso
Fisiologia da Replicação Viral
Ciclo de Vida dos Vírus
Classes e Agentes Farmacológicos
Inibição da Fixação e Entrada dos Vírus
Inibição do Desnudamento Viral
Inibição da Replicação do Genoma Viral
Análogos Nucleosídios e Nucleotídios Anti-Herpesvírus
Análogos Nucleosídios e Nucleotídios Anti-HIV e Anti-HBV
Inibidores Não-Nucleosídios da DNA Polimerase
Inibidores Não-Nucleosídios da Transcriptase Reversa (INNTR)
Inibição da Maturação Viral
Inibição da Liberação Viral
Fármacos Antivirais com Mecanismos de Ação Desconhecidos
Fomivirseno
Ribavirina
Fármacos que Modulam o Sistema Imune
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

As infecções virais estão entre as principais causas de morbidade e de mortalidade no mundo inteiro. A despeito dos progressos realizados no desenvolvimento de fármacos antivirais, as medidas de saúde pública e as vacinas profiláticas continuam sendo os principais métodos pelos quais a sociedade controla a disseminação das infecções virais. Essa situação fica dolorosamente patente diante da síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). Apesar dos avanços nas terapias com agentes anti-HIV, a AIDS continua sendo uma causa cada vez mais comum de morte, sobretudo em alguns países da África, onde até um em cinco indivíduos é infectado pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Essa enorme prevalência é atribuída, em grande parte, a falhas nas medidas de saúde pública e à falta de uma vacina efetiva contra o HIV, dentro de um contexto sócio-econômico onde os fármacos anti-HIV são de custo demasiado alto.

Apesar dessas estatísticas desanimadoras, o conjunto de fármacos disponíveis para combater os vírus tem sido de inestimável utilidade para salvar milhões de vidas a cada ano e para melhorar a qualidade de vida de incontáveis pacientes acometidos de doenças virais. Este capítulo descreve a fisiologia da replicação viral e as etapas no ciclo de vida dos vírus que servem de alvos para os medicamentos antivirais atuais. Os conceitos-chave para este capítulo são os seguintes: (1) os vírus sofrem replicação intracelular, utilizando os mecanismos da célula hospedeira; (2) o modo de replicação intracelular diminui o número de alvos potenciais para os fármacos antivirais; e (3) os agentes antivirais atuais exploram as diferenças existentes entre as estruturas e as funções das proteínas virais e humanas para obter uma seletividade de ação antiviral.

■ Caso

Este fato aconteceu em 1993. O Sr. M, um homem de 26 anos de idade, procura a sua médica, a Dra. Rose, e queixa-se de faringite, febre e cansaço de várias semanas de duração. Ao exame físico, a Dra. Rose verifica a presença de linfadenopatia cervical bilateral, um achado compatível com os “sintomas de tipo gripal” do paciente. A Dra. Rose considera a possibilidade de uma infecção, possivelmente um resfriado simples, uma gripe ou faringite. Devido aos sintomas do Sr. M que se assemelham à mononucleose, a Dra. Rose também inclui em seu diagnóstico diferencial a infecção por citomegalovírus (CMV), a infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), a toxoplasmose e o HIV. Os testes laboratoriais para ***Streptococcus***, CMV, EBV, toxoplasmose e HIV são negativos. O Sr. M está preocupado com a possibilidade de infecção pelo HIV, embora negue qualquer atividade sexual desprotegida, uso de drogas IV e outros riscos de exposição potencial. A Dra. Rose diz ao Sr. M que os seus sintomas irão logo desaparecer com repouso, mas recomenda uma nova consulta dentro de seis meses para acompanhamento. Ela explica ao Sr. M que, caso tenha recentemente contraído o HIV, seu organismo ainda não produziu anticorpos suficientes para serem evidentes no teste de anticorpos anti-HIV.

Cinco anos depois, o Sr. M retorna ao consultório da Dra. Rose. Nesse intervalo de tempo, não consultou nenhum outro médico, e agora está apresentando vários sintomas novos. Surgiram múltiplas lesões abertas nos lábios e na boca e ele confessa que possui lesões semelhantes na área genital. O teste ELISA solicitado é positivo para anticorpos anti-HIV, e a medida da carga viral revela níveis elevados de RNA do HIV no sangue. A contagem de células CD4 do Sr. M é de 100 por mm^3 (faixa normal: 800 a 1.200 por mm^3). A Dra. Rose prescreve imediatamente um esquema farmacológico de zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) e ritonavir, explicando ao Sr. M que o uso de uma combinação de fármacos anti-HIV constitui a

melhor opção para reduzir a carga viral e impedir o desenvolvimento de doença mais grave. Além disso, a Dra. Rose prescreve aciclovir oral para tratar o herpes oral e genital do Sr. M.

Nos três anos seguintes, a carga viral de HIV do Sr. M cai para níveis indetectáveis, e o seu estado melhora. As infecções por herpesvírus também são controladas. Hoje em dia, a saúde do Sr. M está aparentemente boa, e, apesar de exigir considerável esforço, ele toma rigorosamente suas medicações.

QUESTÕES

- **1.** Quais os mecanismos de ação dos três fármacos anti-HIV prescritos pela Dra. Rose?
- **2.** O que é o aciclovir, e como ele atua?
- **3.** Por que o aciclovir não provoca toxicidade significativa nos seres humanos, enquanto a AZT o faz?
- **4.** Quais os riscos e os benefícios de prescrever três agentes anti-HIV e apenas um agente anti-herpesvírus?

FISIOLOGIA DA REPLICAÇÃO VIRAL

Para replicar-se, os vírus incorporam-se aos mecanismos metabólicos da célula hospedeira. Em conseqüência, existem menos diferenças entre os vírus e seus hospedeiros humanos passíveis de explorar no desenvolvimento de fármacos do que aquelas observadas entre bactérias e seres humanos. É também mais difícil desenvolver agentes ativos contra um amplo espectro de vírus do que contra as bactérias. Essa dificuldade advém do fato de que os vírus constituem um grupo heterogêneo de agentes infecciosos, enquanto as bactérias compartilham, em sua maioria, uma estrutura de parede celular comum e mecanismos distintos de transcrição e tradução.

Apesar desses obstáculos, todos os vírus codificam proteínas que diferem consideravelmente das proteínas correspondentes humanas. Em princípio, muitas dessas proteínas poderiam atuar como alvos para agentes antivirais. Na prática, entretanto, apenas algumas dessas proteínas virais serviram, até o momento, como alvos úteis para a terapia farmacológica.

Os vírus ocorrem na forma de pequenas partículas, denominadas **vírions**. Por sua vez, os vírions consistem em um genoma de ácido nucléico acondicionado dentro de uma camada de proteína codificada pelo vírus, denominada **capsídio**. Em alguns vírus, o capsídio é circundado por um **envelope**, uma membrana com dupla camada lipídica que contém proteínas do envelope codificadas pelo vírus. Os genomas virais podem consistir em DNA ou em RNA e podem ser de fita simples ou de fita dupla.

CICLO DE VIDA DOS VÍRUS

Quase todos os vírus apresentam o mesmo ciclo de vida geral para sua replicação. A Fig. 36.1 mostra esse ciclo como exemplo de um vírus típico contendo DNA. A Fig. 36.2 ilustra o ciclo de replicação do HIV, que, por ser um retrovírus, contém RNA que é transcrito em DNA. (Uma ilustração ligeiramente diferente poderia ser apresentada para um vírus contendo RNA, como o vírus influenza, em que o próprio RNA viral é replicado e transcrito.) No início da infecção o vírus fixa-se à célula hospedeira. Essa **fixação** é mediada por proteínas existentes sobre a superfície do vírus, que se ligam especificamente a determinado componente da membrana do hospedeiro. Por exemplo, o envelope viral do HIV contém a glicoproteína gp120, uma proteína transmembrana que medeia a ligação e a fixação do vírus às células hospedeiras que expressam os receptores CD4 e de quimiocinas, como CCR5 ou CXCR4 (Fig. 36.2). A seguir ocorre **entrada** do vírion, que atravessa a membrana celular do hospedeiro. No caso do HIV, o processo de entrada depende da gp41, uma proteína do envelope viral que efetua a fusão da membrana do HIV com a célula-alvo.

A seguir, o vírion perde grande parte de suas proteínas do capsídio — o estágio conhecido como **desnudamento** —, de modo que o ácido nucléico torna-se disponível para **transcrição** em mRNA, que, a seguir, sofre **tradução** em ribossomos celulares. No caso dos retrovírus, o desnudamento permite a ocorrência da transcrição reversa. Para certos vírus do RNA, o desnudamento é seguido diretamente de tradução do RNA viral.

A próxima etapa do ciclo é a **replicação do genoma**. Essa etapa exige um suprimento de ribonucleosídio trifosfatos para os vírus de RNA e de desoxirribonucleosídio trifosfatos para os vírus de DNA. No caso dos vírus de DNA, a geração desses desoxirribonucleosídios trifosfatos ocorre através de duas vias: a via de recuperação, que emprega a timidina cinase, uma enzima farmacologicamente importante, e a via *de novo*, que inclui a enzima timidilatocinase. Os nucleosídios trifosfatos são incorporados em novos genomas virais por uma polimerase viral ou celular (ver Cap. 37, para maiores detalhes sobre o metabolismo dos nucleotídios). No caso do herpesvírus simples (HSV), a geração de desoxirribonucleosídio trifosfatos envolve a fosforilação de nucleosídios através da via de recuperação por uma timidina cinase viral; a seguir, uma DNA polimerase viral adiciona desoxirribonucleosídio trifosfato ao genoma de DNA em crescimento. A exploração desse processo em duas etapas levou ao desenvolvimento de alguns dos agentes antivirais mais efetivos e seguros atualmente disponíveis, visto que *as diferenças existentes entre as cinases e as polimerases humanas e virais permitem que os fármacos tirem partido de duas etapas diferentes em uma única via.*

As proteínas virais sintetizadas no interior da célula organizam-se com os genomas virais dentro da célula do hospedeiro, num processo conhecido como **montagem**. No caso de numerosos vírus, a montagem é seguida de um processo conhecido como **maturação viral**, que é essencial para que os vírions recém-formados se tornem infecciosos. Tipicamente, esse processo envolve a clivagem de poliproteínas virais por proteases. No caso de alguns vírus, a maturação ocorre dentro da célula hospedeira; para outros, como o HIV, ocorre fora da célula hospedeira. Os vírus **abandonam** a célula por lise celular ou por brotamento através da membrana celular. No caso dos vírus influenza, os vírions recém-formados exigem uma etapa adicional de **liberação** da superfície extracelular da membrana celular do hospedeiro.

Em resumo, quase todos os vírus sofrem replicação através das seguintes etapas: fixação, entrada, desnudamento, transcrição, tradução, replicação do genoma, montagem e saída. Alguns vírus apresentam etapas adicionais, como maturação e liberação. As etapas da infecção dos retrovírus ocorrem numa seqüência diferente daquela observada na maioria dos outros vírus, apresentando etapas adicionais no seu ciclo de vida. Por exemplo, a replicação do HIV inclui uma etapa adicional de **integração** em que o genoma viral é incorporado ao genoma do hospedeiro (Fig. 36.2). Em cada uma dessas etapas, estão envolvidas proteínas específicas do hospedeiro e/ou vírus. As diferenças entre as proteínas virais e do hospedeiro em qualquer uma dessas etapas podem ser utilizadas como alvo para a terapia antiviral.

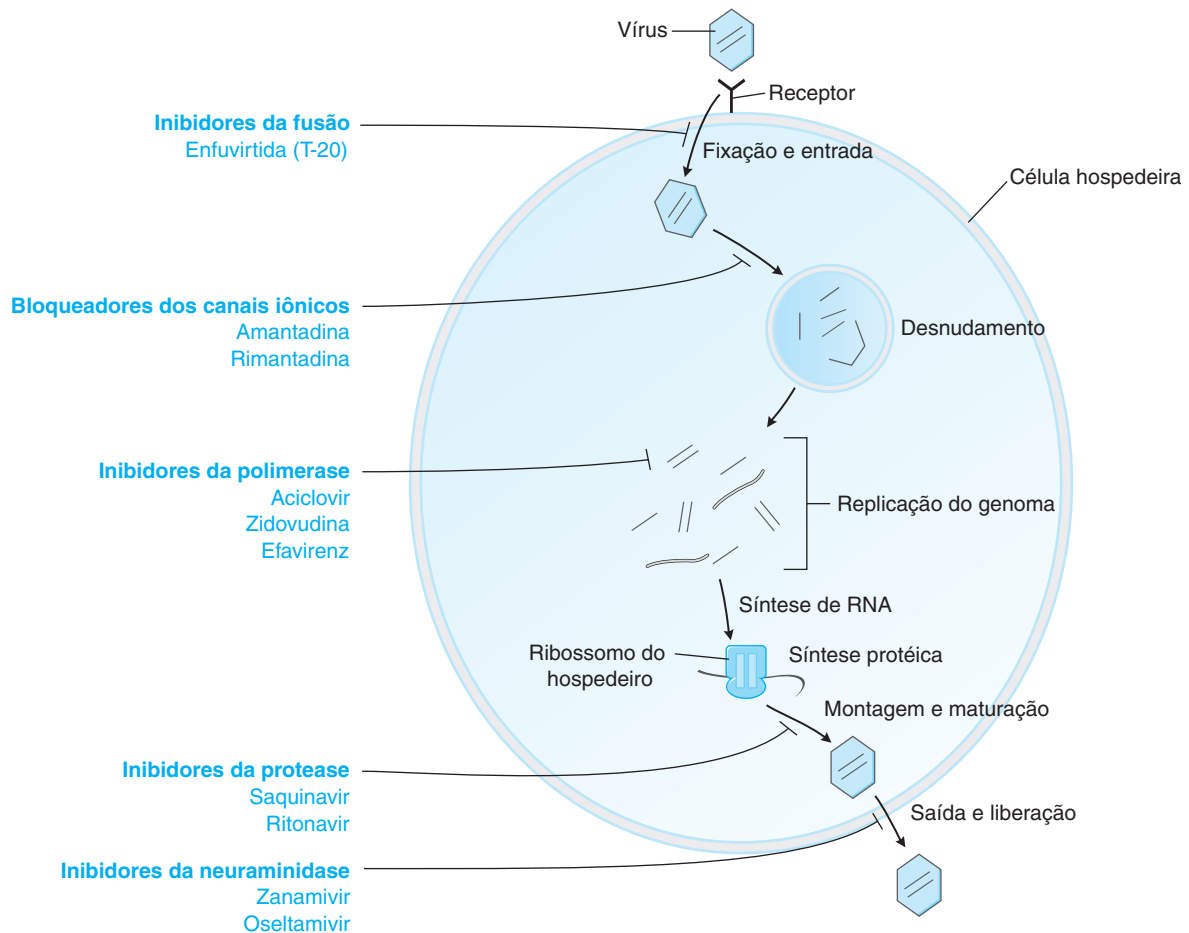



Fig. 36.1 Ciclo de vida dos vírus e intervenção farmacológica. O ciclo de vida dos vírus pode ser dividido em uma seqüência de diversas etapas individuais em que cada uma representa um local potencial de intervenção farmacológica. Essa figura mostra um ciclo de replicação geral dos vírus no interior da célula, juntamente com uma lista de classes de fármacos e exemplo de agentes específicos que bloqueiam cada uma dessas etapas. Os agentes antivirais atualmente aprovados são, em sua maioria, análogos de nucleosídios cujo alvo é a replicação do genoma, inibindo, tipicamente, a DNA polimerase ou a transcriptase reversa viral. Várias outras classes de fármacos são dirigidas para outras etapas do ciclo de vida dos vírus, incluindo fixação e entrada, desnudamento, montagem e maturação, e saída e liberação. É preciso assinalar que os detalhes da replicação viral diferem para cada tipo de vírus, proporcionando freqüentemente alvos singulares para intervenção farmacológica e desenvolvimento de fármacos. Por exemplo, o ciclo de vida do HIV (e de outros retrovírus) inclui etapas adicionais, como integração (ver Fig. 36.2).

Os vírus possuem conjuntos amplamente diferentes de genes. Alguns deles, como o vírus da hepatite B (HBV), apresentam genomas compactos que só codificam proteínas do envoltório e algumas proteínas utilizadas na expressão dos genes e na replicação do genoma. Outros, como os herpesvírus, codificam escores de proteínas que desempenham muitas funções diferentes. Por conseguinte, as proteínas virais que, até hoje, têm constituído os melhores alvos para os fármacos antivirais consistem em enzimas envolvidas na replicação do genoma ou na maturação, embora outras etapas no ciclo de vida dos vírus também possam servir de alvos para os agentes antivirais.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

INIBIÇÃO DA FIXAÇÃO E ENTRADA DOS VÍRUS

Todos os vírus precisam infectar células para a sua replicação. Por conseguinte, a inibição da etapa inicial de fixação e entrada dos vírus proporciona uma medida "preventiva" conceitual contra a infecção e, assim, pode limitar a disseminação do vírus pelo organismo. A **enfuvirtida (T-20)**, um peptídio anti-HIV, é o primeiro fármaco aprovado pela FDA que atua ao inibir a entrada do vírus. Esse agente assemelha-se estruturalmente a um segmento da gp41, a proteína do HIV que medeia a fusão da membrana. O mecanismo proposto para a fusão da membrana mediada pela gp41 e a ação da T-20 está ilustrado na Fig. 36.3. A proteína gp41 nativa é retida no vírion em uma conformação que impede a sua capacidade de fundir-se a membranas ou de ligar-se à T-20. A ligação do HIV a seus receptores celulares desencadeia uma mudança de conformação da gp41 que expõe o segmento ativo de fusão (peptídio de fusão), uma região de repetição heptada e uma segunda região de repetição heptada imitada pela T-20. A seguir, ocorre novo dobramento da gp41, de modo que os segmentos imitados pela T-20 ligam-se ao primeiro conjunto de repetições heptadas. Se o peptídio de fusão estiver corretamente inserido na membrana celular do hospedeiro, esse redobramento estabelece uma estrita proximidade entre o envelope do vírion e a membrana celular, permitindo a fusão da membrana (através de mecanismos que ainda não estão bem esclarecidos). Entretanto, na presença

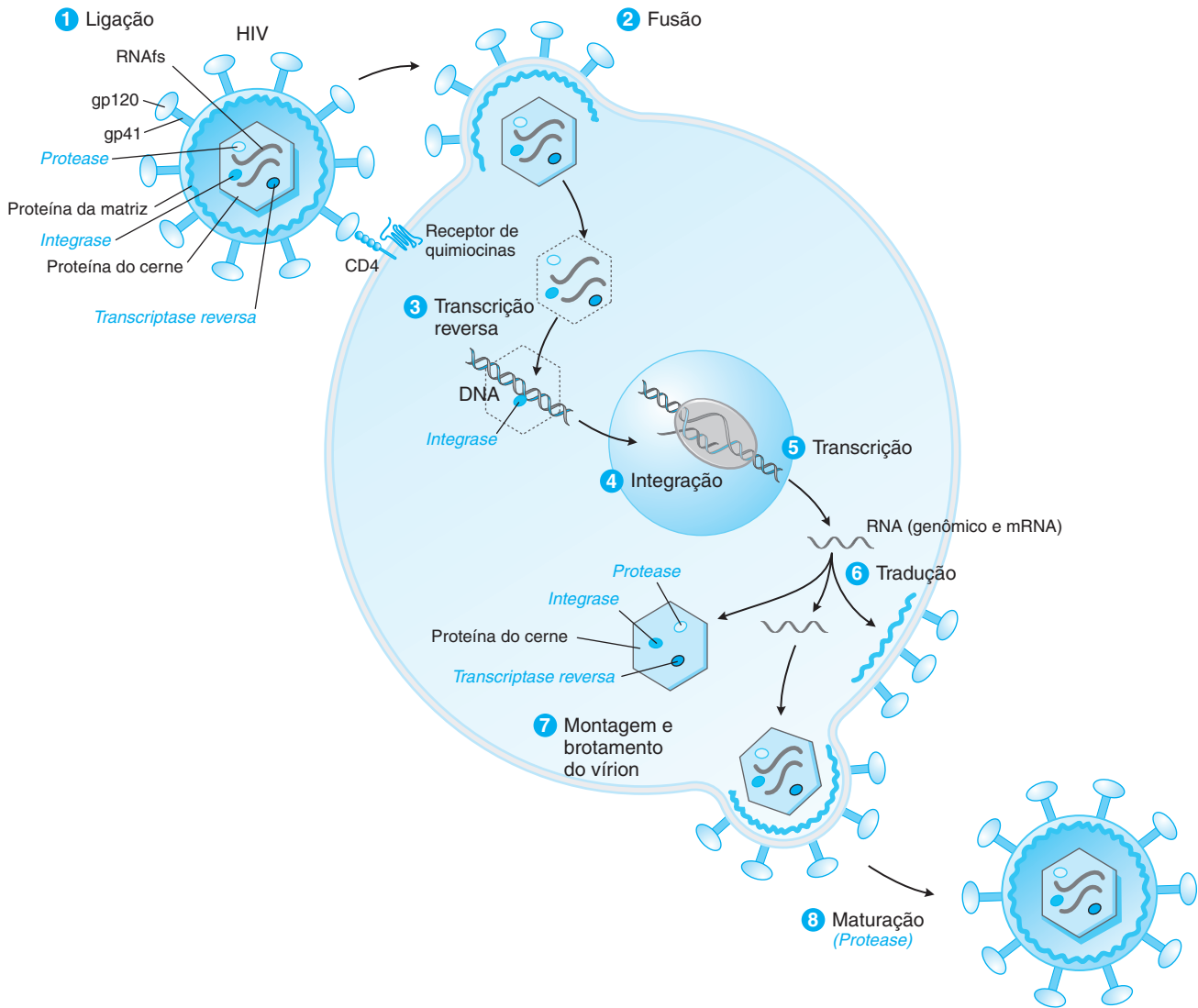



Fig. 36.2 Ciclo de vida do HIV. O HIV é um retrovírus que infecta células $CD4^+$. **1.** A fixação do vírus depende de interações de ligação entre a gp160 (composta pelas proteínas gp41 e gp120) e os receptores CD4 e de certas quimiocinas da célula hospedeira. **2.** A fusão da membrana viral (envelope) com a membrana plasmática da célula hospedeira permite a entrada do genoma do HIV complexado com certas proteínas do vírion na célula hospedeira. **3.** O desnudamento permite a transcrição do RNA de fita simples (RNAfs) do genoma do HIV pela transcriptase reversa em DNA de fita dupla. **4.** O DNA do HIV é integrado no genoma da célula hospedeira, numa reação que depende da integrase codificada pelo HIV. **5.** A transcrição gênica e o processamento pós-transcrição por enzimas da célula hospedeira produzem RNA do HIV genômico e mRNA viral. **6.** O mRNA viral é traduzido em proteínas nos ribossomos da célula hospedeira. **7.** Ocorre montagem das proteínas em vírions imaturos, que sofrem brotamento a partir da membrana celular do hospedeiro. **8.** Os vírions sofrem clivagem proteolítica, com maturação em vírions totalmente infecciosos. Os agentes anti-HIV atualmente aprovados são dirigidos contra a fusão, a transcrição reversa e a maturação virais. O desenvolvimento de resistência aos fármacos pode ser significativamente retardado com o uso de combinações de fármacos dirigidos contra uma única etapa (p. ex., dois ou mais inibidores da transcrição reversa) ou mais de uma etapa no ciclo de vida do HIV (p. ex., inibidores da transcriptase reversa e inibidores da protease). O diagrama mostra outros alvos potenciais para a futura terapia anti-HIV, incluindo proteínas envolvidas na ligação do HIV às células $CD4^+$ (p. ex., gp120, gp41, receptores de quimiocina) e proteínas necessárias para a integração do DNA do HIV no genoma da célula hospedeira (p. ex., integrase).

de T-20, o fármaco liga-se ao primeiro conjunto de repetições heptadas e impede o processo de novo dobramento, impedindo, assim, a fusão do envelope do HIV com a membrana da célula hospedeira.

Como a T-20 é um peptídio, deve ser administrada por via parenteral, tipicamente em injeções subcutâneas, duas vezes ao dia. Vários outros inibidores da fixação e da entrada do HIV estão em fase de desenvolvimento, incluindo inibidores da gp41 e antagonistas dos receptores de quimiocinas. São necessários estudos clínicos contínuos para determinar a eficácia e a segurança desses agentes.

INIBIÇÃO DO DESNUDAMENTO VIRAL

A **amantadina** e a **rimantadina** (cujas estruturas estão ilustradas na Fig. 36.4) são inibidores do desnudamento viral, com atividade exclusiva contra o vírus influenza A (mas não contra os vírus influenza B ou C).

A Fig. 36.4 fornece um diagrama de um modelo bem aceito para o mecanismo de ação desses fármacos. Os vírions da influenza penetram nas células através de endocitose mediada por receptores e são internalizados em endossomos (ver Cap. 1). Com a acidificação dos endossomos, devido à ação de uma

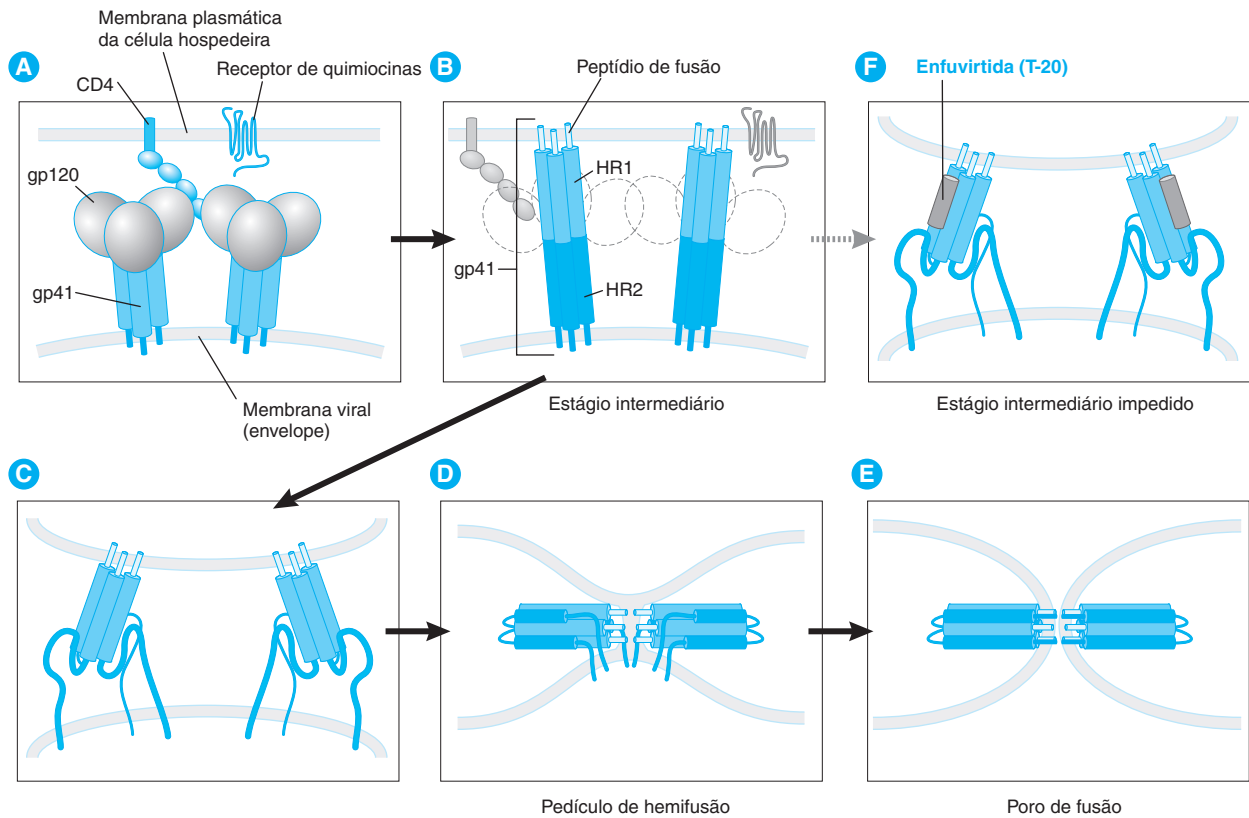



Fig. 36.3 Modelo de fusão mediada pela gp41 do HIV e ação da enfuvirtida (T-20). **A.** As glicoproteínas do HIV ocorrem na forma trimérica na membrana viral (envelope). Cada molécula de gp120 é representada como uma esfera fixada de modo não-covalente à gp41. **B.** A ligação da gp120 à CD4 e a certos receptores de quimiocinas na membrana plasmática da célula hospedeira provoca uma mudança de conformação da gp41 que expõe o peptídio de fusão, a região de repetição heptada 1 (HR1) e a região de repetição heptada 2 (HR2). O peptídio de fusão é inserido na membrana plasmática da célula hospedeira. **C.** A gp41 sofre mudanças adicionais na sua conformação, caracterizadas principalmente pelo desdobramento e redobramento das repetições HR2. **D.** O redobramento completo das regiões HR cria um pedículo de hemifusão em que os folhetos externos da membrana viral e da membrana da célula hospedeira são fundidos. **E.** A formação de um poro de fusão completo permite a entrada do vírus na célula hospedeira. **F.** A enfuvirtida (T-20) é um fármaco peptídio sintético que imita a HR2, liga-se à HR1 e impede a interação HR2-HR1 (*seta tracejada*). Por conseguinte, o fármaco atua contra a interação entre vírus e célula hospedeira no estágio de fixação, impedindo a fusão da membrana e a entrada do vírus.

bomba de prótons endossômica, são observados dois eventos. Em primeiro lugar, ocorre uma mudança drástica na conformação da proteína do envelope viral, a **hemaglutinina.** Essa alteração de conformação permite a fusão do envelope do vírus influenza com a membrana do endossomo (ver discussão anterior sobre a fusão da membrana mediada pelo HIV). Essa ação, por si só, poderia liberar a ribonucleoproteína viral (incluindo o genoma de RNA do vírion), mas não seria suficiente para permitir a sua transcrição. Com efeito, é também necessário um segundo evento dependente de pH no interior do vírion. Esse evento consiste no influxo de prótons através de um canal de prótons denominado **M2** no envelope viral, que induz a dissociação da **proteína da matriz** do vírion do restante da ribonucleoproteína. A amantadina e a rimantadina inibem o influxo de prótons através do M2. Ainda não se sabe ao certo o mecanismo exato pelo qual essa inibição ocorre. Esses fármacos, por serem moléculas hidrofóbicas com uma carga positiva em uma das extremidades, assemelham-se a bloqueadores dos canais iônicos celulares (ver Caps. 10 e 18). Podem simplesmente "tampar" (ocluir fisicamente) o canal; todavia, ainda não se sabe exatamente onde esses fármacos se ligam ao canal, nem exatamente como inibem o fluxo de prótons.

A amantadina pode causar tontura e dificuldade de concentração; esses efeitos adversos devem-se, provavelmente, aos efeitos do fármaco sobre os canais iônicos. De fato, os efeitos não-premeditados da amantadina sobre os canais do hospedeiro provavelmente respondem pela outra aplicação terapêutica desse fármaco: o tratamento da doença de Parkinson (ver Cap. 12). A rimantadina é um análogo da amantadina que possui um mecanismo de ação antiviral semelhante e que adquiriu uma aceitação muito mais ampla do que a amantadina na prática clínica, devido à sua falta relativa de efeitos adversos, particularmente efeitos neurológicos que podem ser problemáticos no indivíduo idoso. A rimantadina é comumente utilizada como agente profilático em situações nas quais existe uma grande população com risco de morbidade da influenza (p. ex., clínicas geriátricas).

INIBIÇÃO DA REPLICAÇÃO DO GENOMA VIRAL

A grande maioria dos fármacos que inibem a replicação do genoma viral atua através da inibição de uma polimerase. Cada vírus emprega uma polimerase para a replicação de seu genoma. Alguns vírus (p. ex., papilomavírus) utilizam DNA

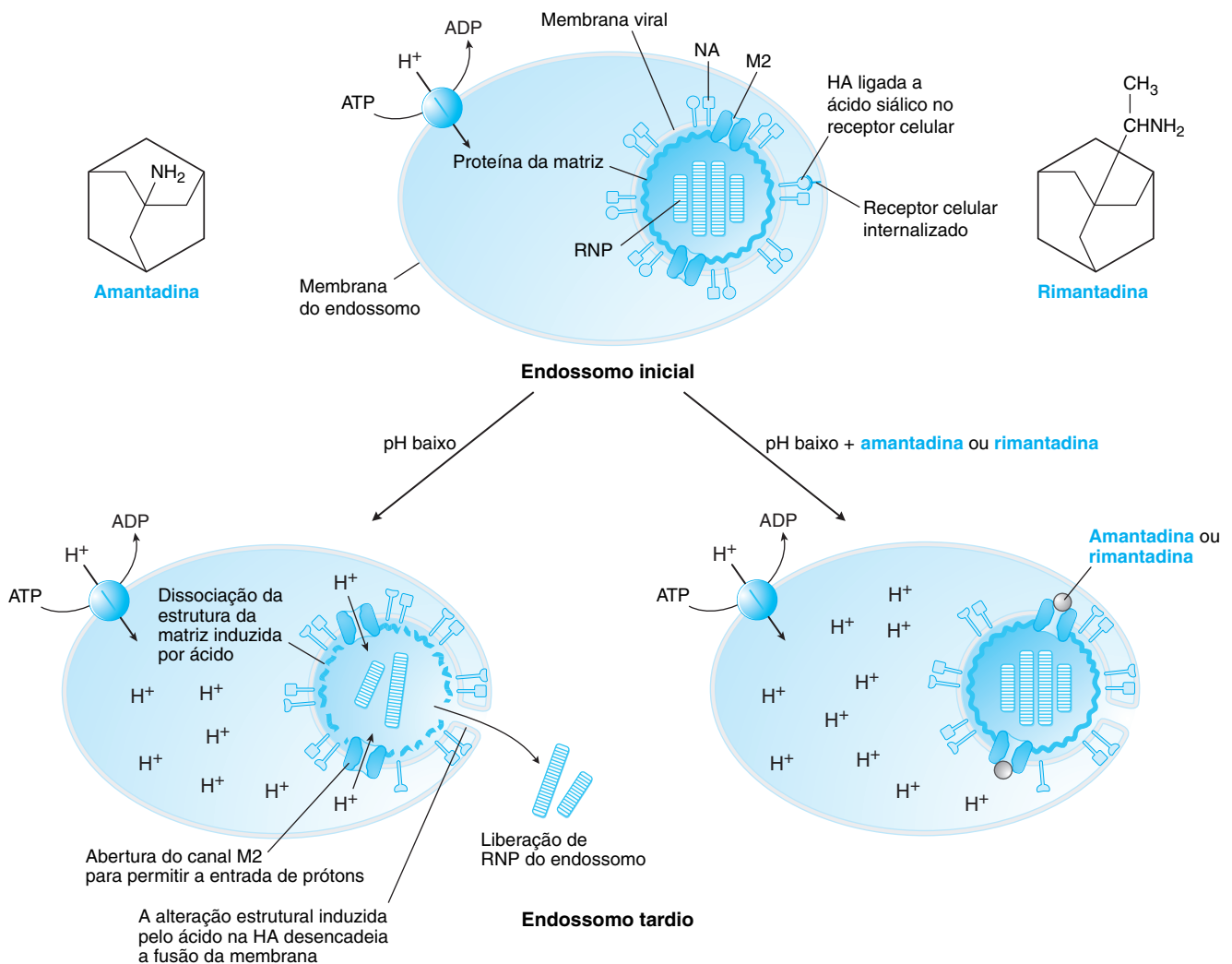



Fig. 36.4 Desnudamento do vírus da influenza e efeito da amantadina e da rimantadina. São mostradas as estruturas da amantadina e da rimantadina. O vírus da influenza penetra nas células hospedeiras através do processo de endocitose mediada por receptores (*não ilustrada*) e é contido dentro de um endossomo inicial. O endossomo inicial contém uma H^+-ATPase que acidifica o endossomo ao bombear prótons do citosol para dentro do endossomo. Uma mudança de conformação dependente de pH baixo na proteína hemaglutinina (HA) do envelope viral desencadeia o processo de fusão da membrana viral com a membrana endossômica. Entretanto, a ligação da HA apenas não é suficiente para provocar o desnudamento viral. Além disso, os prótons do endossomo de pH baixo devem penetrar no vírus através de M2, um canal de prótons, regulados por pH no envelope viral, que se abre em resposta à acidificação. A entrada de prótons através do envelope viral provoca dissociação da proteína de matriz da ribonucleoproteína (RNP) do vírus da influenza, liberando a RNP e, portanto, o material genético do vírus para o citosol da célula hospedeira. A amantadina e a rimantadina bloqueiam a função dos canais iônicos M2 e, dessa maneira, inibem a acidificação do interior do vírion, a dissociação da proteína da matriz e o desnudamento. NA, Neuraminidase; ADP, difosfato de adenosina.

polimerases celulares; para esses vírus, os fármacos dirigidos contra as polimerases também iriam inibir a replicação do DNA celular, sendo, portanto, inaceitavelmente tóxicos. Entretanto, os vírus codificam, em sua maioria, suas próprias polimerases, tornando essa etapa um excelente alvo para fármacos antivirais. Os vírus cujas polimerases serviram de alvos bem-sucedidos para fármacos aprovados pela FDA incluem certos herpesvírus humanos, o retrovírus HIV e o hepadnavírus HBV. Esses fármacos constituem, em sua maioria, os denominados **análogos nucleosídios** (Fig. 36.5). Alguns deles, conforme discutido adiante, são **inibidores não-nucleosídios** da DNA polimerase ou transcriptase reversa. Estes últimos não se assemelham aos nucleosídios fisiológicos na sua estrutura, mas inibem a atividade da DNA polimerase ou da transcriptase reversa através de sua ligação a um sítio diferente do sítio de ligação do desoxirribonucleosídio trifosfato.

Todos os análogos nucleosídios precisam ser ativados por fosforilação, habitualmente à forma trifosfato, para exercer seus efeitos. A fosforilação permite que esses agentes imitem os trifosfatos de desoxirribonucleosídios, que são os substratos naturais das DNA polimerases. *Os análogos nucleosídios inibem as polimerases ao competir com o substrato trifosfato natural; tipicamente, esses análogos também são incorporados na cadeia de DNA em crescimento, onde eles freqüentemente interrompem o processo de alongamento*. Uma ou ambas as características — inibição enzimática e incorporação no DNA — podem ser importantes para a sua atividade antiviral.

Quanto mais eficiente a fosforilação do análogo nucleosídio pelas enzimas celulares, e quanto mais potentes forem as formas fosforiladas contra as enzimas celulares, mais tóxico será o análogo nucleosídio. Por conseguinte, a seletividade depende do grau com que as enzimas virais fosforilam mais eficiente-

mente o fármaco do que as enzimas celulares, bem como do grau com que a síntese de DNA viral é mais potente e efetivamente inibida do que as funções celulares. O desafio no planejamento de análogos nucleosídios é fazer com que o fármaco tenha uma semelhança suficiente com um nucleosídio natural para que possa ser ativado por enzimas celulares, porém nem tão semelhante a um nucleosídio natural a ponto de inibir os processos celulares. Todos os análogos nucleosídios recorrem a variações dessas características para atingir seus respectivos graus de seletividade. As duas principais categorias de análogos nucleosídios são os agentes anti-herpesvírus e os agentes anti-HIV. Dois agentes anti-HIV (**adefovir** e **lamivudina**) e um terceiro fármaco, o **entecavir** (Fig. 36.5), também foram aprovados para uso contra o vírus da hepatite B.

Análogos Nucleosídios e Nucleotídios Anti-Herpesvírus

Embora as doenças causadas por herpesvírus não ameacem a vida da maioria dos indivíduos acometidos, algumas delas — como o herpes genital, causado pelo HSV, e o herpes zoster, causado pelo vírus varicela zoster (VZV) — podem ser dolorosas e emocionalmente debilitantes. Entretanto, para pacientes imunocomprometidos, como Sr. M, as doenças causadas por herpesvírus, como a esofagite por HSV e a pneumonia ou retinite por CMV, podem provocar doenças devastadoras ou até mesmo fatais. Os herpesvírus também possuem a propriedade de **latência**, em que os genomas virais residem no interior de uma célula e só expressam, no máximo, alguns genes, escapando assim da vigilância imune. A seguir, os vírus podem sofrer reativação muito tempo depois da infecção primária, causando doença. Nenhum fármaco antiviral atualmente disponível tem a capacidade de atacar os vírus durante o período de latência; com efeito, todos os fármacos disponíveis só atuam sobre vírus que sofrem replicação ativa.

O HSV é o herpesvírus mais bem caracterizado em termos de sua replicação, que corresponde ao esquema apresentado na Fig. 36.1. A exemplo de todos os herpesvírus, o HSV é um grande vírus que contém DNA de fita dupla, que codifica uma variedade de proteínas envolvidas na replicação do DNA. Essas proteínas são classificadas em dois grupos. O primeiro grupo, que inclui a **DNA polimerase** viral, participa diretamente na replicação do DNA e é absolutamente essencial para a replicação do vírus; o segundo grupo, que inclui a **timidina cinase** viral, ajuda catalisar a formação dos trifosfatos de desoxirribonucleosídio necessários para a replicação do DNA. As proteínas incluídas no segundo grupo não são essenciais para a replicação do vírus em cultura celular ou em certas células de hospedeiros mamíferos, visto que as enzimas celulares podem substituir suas atividades. A DNA polimerase e a timidina cinase virais diferem suficientemente das enzimas celulares correspondentes para permitir o desenvolvimento de análogos nucleosídios antivirais seletivos.

Aciclovir

O **aciclovir (ACV)** é um fármaco utilizado contra o HSV e o VZV. O aciclovir, que ilustra os mecanismos fundamentais dos análogos nucleosídios, é o fármaco que convenceu a comunidade médica de que os agentes antivirais podem ser seguros e efetivos. O aciclovir foi descoberto durante uma triagem de compostos para atividade contra a replicação do HSV. Possui alto índice terapêutico (dose tóxica/dose efetiva) em virtude de sua elevada seletividade.

A estrutura do aciclovir consiste em uma base guanina fixada a um anel de açúcar rompido e incompleto (Fig. 36.5). Essa molécula acíclica semelhante a açúcar responde pelo nome do composto e por certos aspectos de sua ação.

Tanto o HSV quanto VZV codificam uma timidina cinase (TK) que tem a capacidade de fosforilar não apenas a timidina (dT), mas também outras pirimidinas, como dU e dC, timidilato (dTMP) e uma variedade de análogos nucleosídios — incluindo alguns, como o aciclovir, que não contêm uma base pirimidina. Nenhuma enzima de mamífero fosforila o aciclovir de modo tão eficiente quanto as timidina cinases do HSV e do VZV. Por conseguinte, as células infectadas por HSV e por VZV contêm muito mais aciclovir fosforilado do que as células não infectadas; esse achado explica grande parte da seletividade antiviral do aciclovir. Ocorre também alguma fosforilação nas células não infectadas, respondendo, talvez, por parte da toxicidade do aciclovir (que é relativamente incomum).

A fosforilação do ACV produz o composto monofosfato de ACV. A seguir, esse monofosfato é convertido em difosfato de ACV e trifosfato de ACV, talvez exclusivamente por enzimas celulares (Fig. 36.6A). A seguir, o trifosfato de ACV inibe a DNA polimerase do herpesvírus; além disso, inibe a DNA polimerase viral mais poderosamente do que a DNA polimerase celular. A inibição da DNA polimerase do HSV *in vitro* é um processo em três etapas. Na primeira etapa, o trifosfato de ACV inibe competitivamente a incorporação do dGTP (a presença de altas concentrações de dGTP pode reverter a inibição nessa etapa inicial). A seguir, o trifosfato de ACV atua como substrato e é incorporado na cadeia de DNA em crescimento, em oposição a um resíduo C. A polimerase é translocada para a posição seguinte no molde, mas não pode adicionar um novo trifosfato de desoxirribonucleosídio, devido à ausência de 3′-hidroxila no trifosfato de ACV. Por conseguinte, o trifosfato de ACV também é um elemento de terminação da cadeia. Por fim, contanto que o próximo trifosfato de desoxirribonucleosídio esteja presente, a polimerase viral congela em um "complexo de ponta morta", resultando em inativação aparente da enzima (Fig. 36.6B). (O mecanismo de "congelamento" da polimerase permanece desconhecido.) É interessante assinalar que a DNA polimerase □ celular não sofre inativação no complexo de "ponta morta". Ainda não se sabe se a etapa de inativação é importante *in vivo* ou se a incorporação do ACV e a terminação da cadeia são suficientes para inibir a replicação viral. De qualquer modo, os estudos de mutações de resistência ao ACV no gene da DNA polimerase viral mostram que os efeitos do trifosfato do ACV sobre a polimerase viral constituem um importante componente da seletividade do aciclovir.

Todos os mutantes resistentes ao aciclovir estudados até hoje contêm mutações no gene da timidina cinase (TK), no gene da DNA polimerase ou em ambos. Como a TK não é essencial para a replicação do vírus em cultura celular, as mutações que inativam a enzima de modo parcial ou completo não impedem a replicação do vírus. Além disso, algumas mutações de TK tornam a enzima incapaz de fosforilar o aciclovir, porém permitem a fosforilação da timidina. Como a DNA polimerase é essencial para a replicação do vírus, as mutações de resistência não inativam essa enzima, porém a alteram, de modo que são necessárias concentrações mais altas de trifosfato de ACV para inibi-la.

Clinicamente, a resistência do HSV ao aciclovir constitui principalmente um problema no hospedeiro imunocomprometido. Em modelos animais de infecção pelo HSV, os mutantes resistentes ao aciclovir são freqüentemente atenuados para reduzir a patogenicidade, porém o grau de atenuação depende,

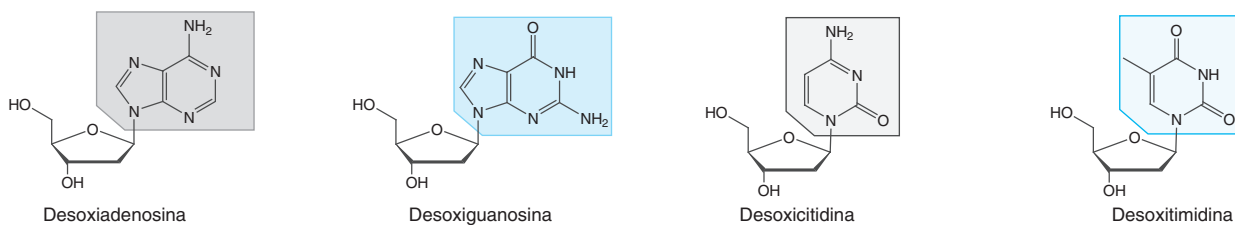
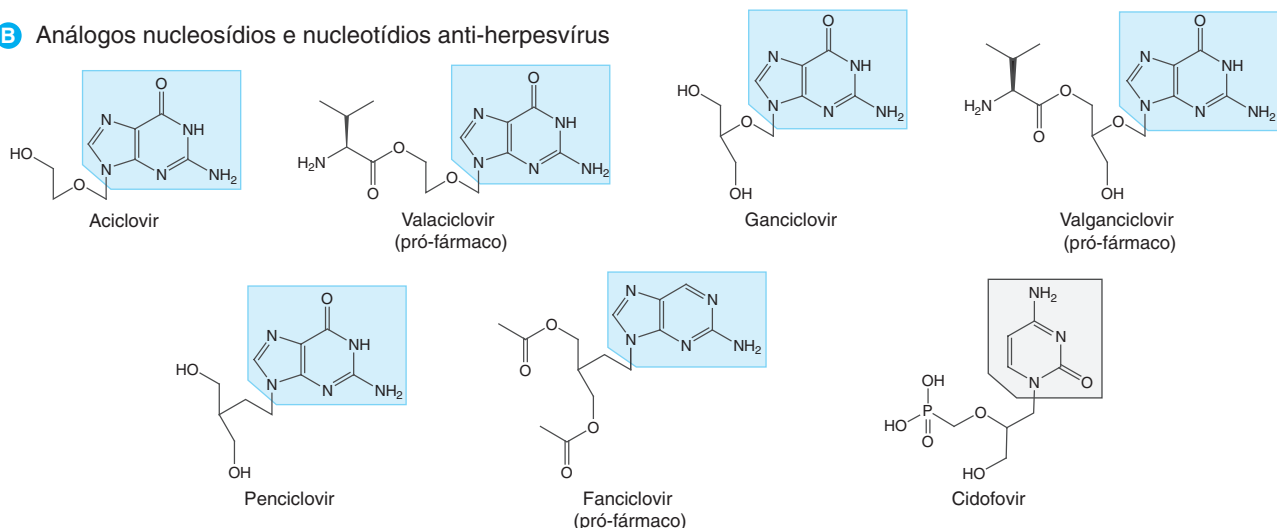
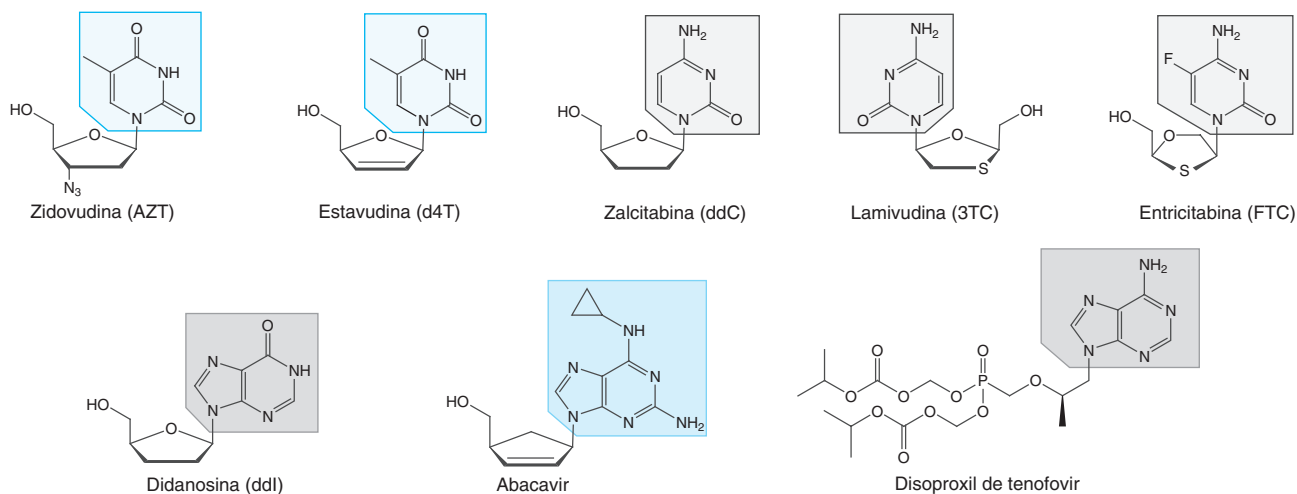
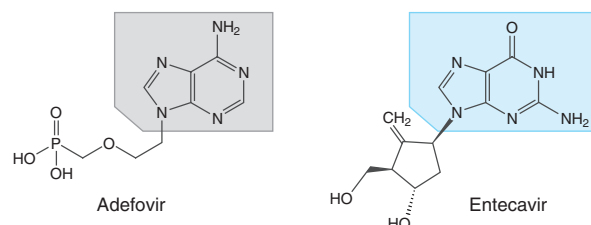
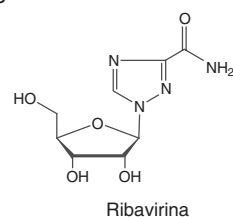



Fig. 36.5 Análogos nucleosídios e nucleotídios antivirais. A. Os nucleosídios empregados como precursores para a síntese de DNA estão representados aqui em suas conformações *anti*. Cada nucleosídio consiste em uma base purina (adenina e guanina) ou pirimidina (citosina e timidina) ligada a um açúcar desoxirribose. Esses desoxinucleosídios são fosforilados em um processo em etapas às formas trifosfato (*não indicadas*) para uso na síntese de ácidos nucléicos. **B.** Com exceção do cidofovir, os análogos nucleosídios e nucleotídios anti-herpesvírus apresentados aqui são imitações estruturais da desoxiguanosina. Por exemplo, o aciclovir consiste em uma base guanina ligada a um açúcar acíclico. O cidofovir, que imita o desoxinucleotídio monofosfato de desoxicitidina,

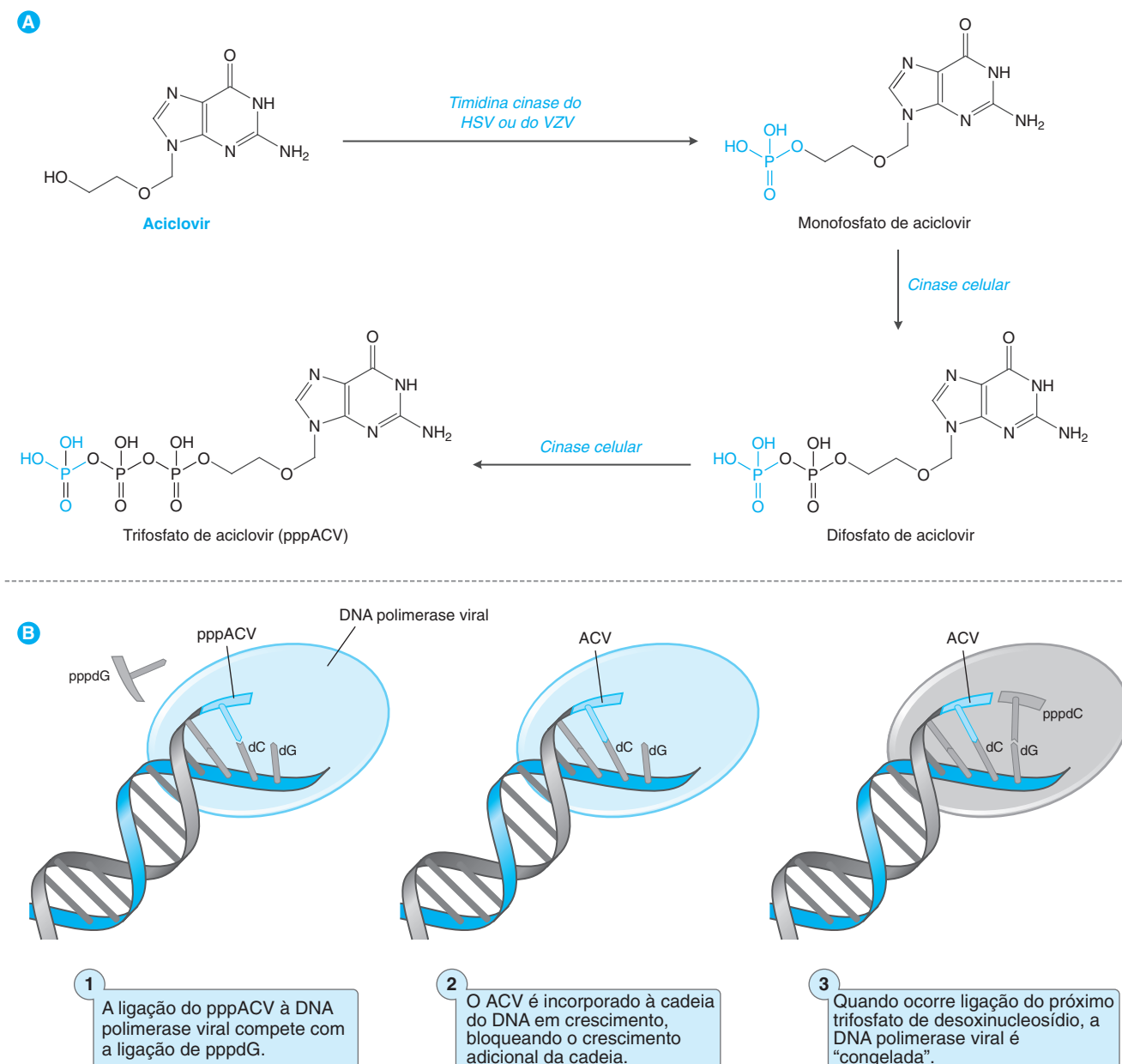



Fig. 36.6 Mecanismo de ação do aciclovir. A. O aciclovir é um análogo nucleosídio seletivamente fosforilado pela timidina cinase do HSV ou do VZV, gerando o monofosfato de aciclovir. A seguir, as enzimas celulares do hospedeiro fosforilam seqüencialmente o monofosfato de aciclovir às suas formas difosfato e trifosfato (pppACV). **B.** O trifosfato de aciclovir possui um mecanismo em três etapas para inibição da DNA polimerase do herpesvírus *in vitro*: (1) atua como inibidor competitivo da ligação de dGTP (pppdG); (2) atua como substrato da dC, com a qual sofre emparelhamento na fita modelo, tornando-se incorporado à cadeia de DNA em crescimento, levando à terminação da cadeia; e (3) captura a polimerase na cadeia de DNA interrompida pelo ACV quando ocorre ligação do próximo trifosfato de desoxirribonucleosídio (*indicado aqui como dCTP ou pppdC*).

utiliza uma ligação fosfonato (C-P) para imitar a ligação P-O fisiológico do nucleotídio nativo. O valaciclovir, o fanciclovir e o valganciclovir são pró-fármacos biodisponíveis por via oral do aciclovir, penciclovir e ganciclovir, respectivamente. **C.** Os análogos nucleosídios e nucleotídios anti-HIV imitam uma variedade de nucleosídios e nucleotídios endógenos e exibem variações não apenas no açúcar, como também na sua base. Por exemplo, a AZT é uma imitação da desoxitimidina que possui um grupo 3′-azido em lugar do 3′-OH nativo. A estavudina, a zalcitabina e a lamivudina também contêm açúcares modificados ligados a bases normais. O tenofovir, que é apresentado aqui na forma de seu pró-fármaco, o disoproxil de tenofovir, é um análogo fosfonado do monofosfato de desoxiadenosina. Entre os análogos que contêm bases modificadas, a didanosina imita a desoxinosina e é convertida em didesoxiadenosina, enquanto a entricitabina contém uma citosina fluoro-modificada, e o acabavir, uma guanina ciclopropil-modificada. **D.** O adefovir é um análogo fosfonato do nucleotídio endógeno monofosfato de desoxiadenosina, enquanto o entecavir é um análogo desoxiguanosina com um componente incomum substituindo a desoxirribose. Esses dois compostos e a lamivudina (ver **painel C**) foram aprovados para uso no tratamento da infecção pelo HBV. **E.** A ribavirina, que contém uma imitação de purina fixada à ribose, foi aprovada para uso contra os vírus de RNA, o HCV e o RSV.

em grande parte, do tipo de mutação. Esses estudos sugerem que existem múltiplos mecanismos através dos quais o vírus pode sofrer mutação para reter tanto a sua resistência a fármacos quanto a sua patogenicidade.

O **valaciclovir** é um pró-fármaco do aciclovir cuja biodisponibilidade oral é cerca de cinco vezes maior que a do aciclovir (Fig. 36.5). Esse composto, que contém uma estrutura de aciclovir ligada de modo covalente a uma valina, é rapidamente convertido em aciclovir após administração oral.

Fanciclovir e Penciclovir

O **fanciclovir** (Fig. 36.5) é o análogo diacetil 6-desoxi do **penciclovir**, a forma ativa do fármaco. O fanciclovir é bem absorvido por via oral e, subseqüentemente, é modificado por uma esterase e por uma oxidase, produzindo o penciclovir. Nos seres humanos, essa modificação resulta em biodisponibilidade oral de cerca de 70%. A exemplo do aciclovir, a estrutura do penciclovir consiste em uma guanina ligada a uma molécula acíclica semelhante a açúcar, que carece de um componente 2′ CH_2.

O mecanismo de ação do penciclovir assemelha-se ao do aciclovir (Fig. 36.6), com diferenças apenas quantitativas detectadas por ensaios bioquímicos e análises de mutantes resistentes. O penciclovir é ativado mais eficientemente pela TK do HSV e do VZV que o aciclovir; entretanto, o trifosfato do penciclovir é um inibidor menos seletivo das DNA polimerases virais que o trifosfato de ACV. O fanciclovir é utilizado no tratamento de infecções por HSV e herpes zoster (que é causado pela reativação do ZVZ), enquanto a pomada de penciclovir é utilizada no tratamento do herpes simples causado pelo HSV.

Ganciclovir

As infecções humanas pelo CMV são inaparentes na maioria dos adultos; entretanto, o CMV pode provocar doenças potencialmente fatais, como a pneumonia, ou retinite passível de ameaçar a visão em indivíduos imunocomprometidos. O CMV é muito menos sensível ao aciclovir do que o HSV e o VZV, primariamente devido ao acúmulo de uma quantidade muito menor de aciclovir fosforilado nas células infectadas por CMV do que nas células infectadas por HSV ou VZV. O **ganciclovir** é um análogo nucleosídio que foi originalmente sintetizado como derivado do aciclovir, com a intenção de desenvolver outro fármaco anti-HSV. Entretanto, constatou-se que o ganciclovir é muito mais potente do que o aciclovir contra o CMV, e o ganciclovir foi o primeiro agente antiviral aprovado para uso contra o CMV.

A exemplo do aciclovir, o ganciclovir contém uma guanina ligada a uma molécula acíclica semelhante a açúcar, que carece de um componente 2′. Entretanto, o ganciclovir contém o grupo 3′CHOH que está ausente no aciclovir (Fig. 36.5). Por conseguinte, o ganciclovir assemelha-se mais estreitamente ao composto natural dG, e essa semelhança pode ser responsável pela sua maior toxicidade. (Com efeito, o ganciclovir é tão tóxico que só deve ser utilizado para o tratamento de infecções graves.)

O CMV não codifica um homólogo da TK do HSV (que fosforila o ganciclovir com muita eficiência). Todavia, os estudos genéticos realizados revelaram a existência de uma proteinocinase viral, denominada UL97, que fosforila o ganciclovir, resultando em um aumento de 30 vezes na quantidade de ganciclovir fosforilado nas células infectadas, em comparação com as células não infectadas. O trifosfato de ganciclovir inibe mais poderosamente a DNA polimerase do CMV do que as DNA polimerases celulares. Por conseguinte, a exemplo do aciclovir e HSV, *o ganciclovir mostra-se seletivo contra o CMV em duas etapas: a fosforilação e a polimerização do DNA*. Todavia, a seletividade contra o CMV em cada etapa não é tão pronunciada quanto a do aciclovir contra o HSV; em conseqüência, o fármaco é mais tóxico do que o aciclovir. A toxicidade manifesta-se mais comumente na forma de supressão da medula óssea, particularmente neutropenia. À semelhança do aciclovir, a resistência ao ganciclovir representa um problema clínico em uma minoria de pacientes.

O **valganciclovir** é um pró-fármaco do ganciclovir cuja biodisponibilidade oral é maior que a do ganciclovir. O valganciclovir é um éster valina do ganciclovir, tornando a relação entre o valganciclovir e o ganciclovir semelhante àquela observada entre o valaciclovir e o aciclovir (Fig. 36.5).

Cidofovir

Esse análogo acíclico da citosina contendo fosfonato, também conhecido como hidroxifosfonilmetoxipropilcitosina (HPMPC), representa um desvio no mecanismo de ação dos análogos nucleosídios anti-herpes. Com efeito, a HPMPC pode ser considerada mais um nucleo*t*ídio do que um análogo nucleo*s*ídio. Com o seu grupo fosfonato, o **cidofovir** imita o monofosfato de desoxicitidina; assim, já está fosforilado (Fig. 36.5). Por conseguinte, o cidofovir não necessita de cinases virais para a sua fosforilação e, portanto, mostra-se ativo contra mutantes virais deficientes em cinase, que são resistentes ao ganciclovir. Apesar de o cidofovir assemelhar-se estruturalmente a um composto fosforilado, ele penetra nas células com razoável eficiência. É ainda fosforilado (duas vezes) por enzimas celulares, produzindo um análogo de dCTP que inibe as DNA polimerases do herpesvírus mais potentemente do que as DNA polimerases celulares. A seletividade foi confirmada por mapeamento de mutações de resistência à HPMPC no gene da DNA polimerase do CMV.

O cidofovir foi aprovado para uso no tratamento da retinite por CMV em pacientes com HIV/AIDS. O difosfato de cidofovir possui meia-vida intracelular prolongada. Por conseguinte, o seu uso requer doses relativamente infreqüentes (apenas uma vez por semana ou menos). Devido a seu mecanismo de depuração renal, o cidofovir deve ser administrado com probenecid. (O probenecid inibe um transportador de ânions no túbulo proximal e, portanto, diminui a excreção do cidofovir.) A nefrotoxicidade constitui um importante problema, e é preciso ter muita cautela na administração desse fármaco.

Dois fármacos relacionados que contêm fosfonato são os análogos acíclicos do monofosfato de desoxiadenosina, o **tenofovir** e o **adefovir** (Fig. 36.5). O tenofovir, que foi aprovado como fármaco anti-HIV em 2001, pode ser administrado apenas uma vez ao dia, o que representa uma importante vantagem para os indivíduos infectados pelo HIV que devem obedecer a complexos esquemas de quimioterapia de combinação. O adefovir foi aprovado como agente anti-HBV em 2002. Os mecanismos de ação desses fármacos contra seus respectivos vírus assemelham-se aos do cidofovir contra o CMV. (Ver discussão sobre a replicação do HIV e do HBV, adiante, juntamente com outros fármacos ativos contra esses vírus.)

Outros Análogos Nucleosídios Anti-Herpesvírus

Vários outros análogos nucleosídios com atividade anti-herpesvírus foram desenvolvidos e aprovados antes do desenvolvi-

mento do aciclovir. Esses agentes apresentam maior toxicidade do que o aciclovir, de modo que não são amplamente utilizados; todavia, estão incluídos no Resumo Farmacológico, no final do capítulo.

Análogos Nucleosídios e Nucleotídios Anti-HIV e Anti-HBV

O HIV é um retrovírus. Todos os retrovírus contêm um genoma de RNA dentro de um capsídio circundado por um envelope lipídico clivado de glicoproteínas. O capsídio também contém um pequeno número de enzimas; duas dessas enzimas, a transcriptase reversa e a protease, são particularmente importantes do ponto de vista farmacológico. Ambas as enzimas são essenciais para a replicação do HIV (Fig. 36.2). A **transcriptase reversa (TR)** é uma DNA polimerase capaz de copiar tanto o DNA quanto o RNA. A TR transcreve o genoma retroviral de RNA em DNA de fita dupla após a entrada do vírus em uma nova célula. Uma vez integrado o DNA viral, através da ação da enzima viral **integrase**, a RNA polimerase celular o transcreve de volta em RNA para produzir um RNA viral genômico de comprimento total, bem como os mRNA que codificam as diversas proteínas virais. As proteínas estruturais organizam-se no RNA genômico de comprimento total, e pouco depois o vírus sofre brotamento através da membrana celular e amadurece em uma forma capaz de infectar novas células. A **protease** cliva as proteínas virais durante os processos de montagem e maturação (ver discussão adiante). Na ausência dessas clivagens, as partículas virais formadas permanecem funcionalmente imaturas e não-infecciosas.

A exemplo dos herpesvírus, o HIV produz infecções latentes nos seres humanos, e parece não haver nenhum fármaco antiviral disponível capaz de atacar o vírus durante a sua latência. Na verdade, os fármacos disponíveis só atuam sobre os vírus em replicação.

Zidovudina

A exemplo dos agentes anti-herpesvírus anteriormente descritos, a **zidovudina (azidotimidina, AZT)** é um análogo nucleosídio com um açúcar alterado. Especificamente, a AZT contém uma base timina ligada a um açúcar, em que a 3′ hidroxila normal foi convertida em grupo azido (Fig. 36.5). Por conseguinte, à semelhança do aciclovir, a AZT é um agente obrigatório de terminação da cadeia.

A AZT é um excelente substrato para a timidina cinase celular (K_m = 3 μM), que fosforila a AZT a monofosfato de AZT. (Ao contrário dos herpesvírus, o HIV *não* codifica a sua própria cinase.) A seguir, o monofosfato de AZT é convertido na forma de difosfato pela timidilato cinase celular e na forma trifosfato pela nucleosídio difosfato cinase celular. Por conseguinte, ao contrário do aciclovir e do ganciclovir, não se observa nenhuma seletividade na etapa de ativação, e *a AZT fosforilada acumula-se em quase todas as células que sofrem divisão no corpo, e não apenas nas células infectadas*.

O trifosfato de AZT, cujo alvo é a TR do HIV, é um inibidor consideravelmente mais potente da TR do HIV do que das DNA polimerases humanas testadas até hoje. O mecanismo detalhado pelo qual a AZT inibe a TR não está totalmente elucidado; todavia, a exemplo do aciclovir, a incorporação do trifosfato de AZT na cadeia de DNA em crescimento é importante.

Assim, a AZT pode ser comparada com o aciclovir e o ganciclovir (Quadro 36.1). O aciclovir é o mais seletivo desses fármacos, em virtude de sua alta seletividade tanto na etapa de ativação quanto na de inibição. A AZT é provavelmente o fármaco de menor seletividade, visto que não é seletiva na etapa de ativação. Embora a AZT seja relativamente seletiva na etapa de inibição, as formas fosforiladas da AZT inibem enzimas celulares importantes. O monofosfato de AZT, p. ex., é um substrato e também um inibidor da timidilato cinase celular, que é essencial para a replicação celular. O ganciclovir ocupa uma posição intermediária quanto à sua seletividade, exibindo uma seletividade modesta nas etapas de ativação e de inibição.

Devido particularmente a seu acúmulo em quase todas as células que sofrem divisão no corpo, a toxicidade da AZT fosforilada representa um sério problema clínico. Em particular, a AZT provoca supressão da medula óssea, que se manifesta mais comumente na forma de neutropenia e anemia. A toxicidade da AZT parece ser causada não apenas pelos efeitos do trifosfato de AZT sobre as polimerases celulares, mas também pelos efeitos da forma monofosfato sobre a timidilato cinase celular (ver anteriormente). A eficiência clínica limitada da AZT e os problemas relacionados com a sua toxicidade e desenvolvimento de resistência levaram ao desenvolvimento de outros fármacos anti-HIV e ao uso da quimioterapia de combinação contra o HIV (Boxe 36.1).

Lamivudina

Dispõe-se de vários outros análogos nucleosídios anti-HIV, que utilizam mais as enzimas celulares do que enzimas virais para ativação em suas formas de trifosfato. Esses análogos, ilustrados na Fig. 36.5, estão relacionados no Resumo Farmacológico, no final do capítulo. A exemplo da AZT, todos esses análogos atuam como elementos obrigatórios de terminação da cadeia. A maioria exibe toxicidades que se acredita sejam devidas à inibição da DNA polimerase mitocondrial pelas formas de trifosfato. Entre esses análogos, a **lamivudina** ou **3TC** parece exibir menor toxicidade. Isso pode estar relacionado com a sua estrutura notavelmente incomum: a 3TC é um L-estereoisôme-

QUADRO 36.1 A Seletividade de Ação dos Análogos Nucleosídios Antivirais É Determinada pela Especificidade das Cinases e Polimerases Virais e Celulares

FÁRMACO	ESPECIFICIDADE DA CINASE	ESPECIFICIDADE DA POLIMERASE
Aciclovir	TK viral >> Cinases celulares	DNA polimerase viral >> DNA polimerase celular
Ganciclovir	UL97 viral > Cinases celulares	DNA polimerase viral > DNA polimerase celular
Zidovudina (AZT)	TK celular	TR viral >> DNA polimerase celular

Os fármacos são apresentados por ordem de seletividade de ação: >>, grande diferença de especificidade; >, diferença modesta de especificidade. TK, timidina cinase; TR, transcriptase reversa.

BOXE 36.1 Quimioterapia de Combinação no Tratamento do HIV

Quando a AZT foi introduzida pela primeira vez, a monoterapia com esse fármaco retardou a progressão da doença em indivíduos infectados pelo HIV e prolongou a sobrevida de pacientes com AIDS avançada. No final da década de 1980 e no início da década de 1990, a AZT representou um grande avanço no tratamento. Todavia, desde então as desvantagens da AZT como monoterapia passaram a ser bem reconhecidas. A AZT provoca considerável toxicidade — incluindo anemia, náusea, cefaléia, insônia, artralgia e, raramente, acidose lática — e produz apenas uma redução modesta (3 a 10 vezes) e transitória na carga viral do HIV no plasma. Os pacientes tratados com AZT como monoterapia em sua maioria evoluem inexoravelmente para a AIDS. Na maioria desses pacientes, pode-se detectar a presença de vírus resistente à AZT e, em geral, acredita-se que essas variantes resistentes à AZT contribuem para a baixa eficácia a longo prazo da monoterapia com AZT.

Foram observados problemas semelhantes com o uso da maioria dos outros fármacos anti-HIV como monoterapia. Quando a 3TC, os INNTR ou os inibidores da protease são utilizados como agentes isolados, embora a eficácia antiviral inicial observada seja maior que a da AZT (redução de >30 vezes na quantidade de HIV no plasma), ela ainda é incompleta, e verifica-se o desenvolvimento de resistência ainda mais rapidamente do que a que se desenvolve à AZT. A toxicidade, as propriedades farmacocinéticas desfavoráveis e as interações medicamentosas também representam problemas significativos com muitos dos agentes disponíveis.

Em virtude dessas desvantagens, a quimioterapia de combinação (i. é, o uso de "coquetéis de fármacos"; ver Cap. 39) tornou-se o padrão de tratamento para indivíduos infectados pelo HIV. Os "coquetéis" são mais eficazes do que os agentes isolados e produzem maiores reduções na carga viral do HIV. A quimioterapia de combinação também diminui o desenvolvimento de resistência, visto que a replicação do vírus é inibida de modo mais eficiente e, portanto, as probabilidades de ocorrência de mutações durante a replicação são reduzidas, e visto que são necessárias múltiplas mutações para conferir resistência a todos os fármacos incluídos no "coquetel". Teoricamente, a quimioterapia de combinação pode permitir que cada fármaco seja utilizado em doses mais baixas, diminuindo, assim, a sua toxicidade. Hoje em dia, é amplamente aceito que os pacientes infectados pelo HIV devem iniciar o seu tratamento com quimioterapia de combinação, e não com um único fármaco. Com efeito, todos os novos fármacos anti-HIV são atualmente aprovados pela FDA para uso em combinação apenas, e certos fármacos são associados em comprimidos. Um aspecto que ainda está sendo discutido é determinar se o paciente deve ser tratado com quimioterapia de combinação o mais cedo possível ("golpe rápido e certeiro") — o que também submete o paciente aos efeitos adversos desagradáveis e aumenta o risco de aderência inadequada ao tratamento (p. ex., resistência) —, ou se a melhor estratégia é permitir que a carga viral ultrapasse determinados limiares (ou que as contagens de células T ou $CD4^+$ sofram uma queda abaixo de certos limiares) antes de instituir a quimioterapia de combinação. Para resolver esta questão, podem ser necessários estudos a longo prazo que incluam um período de acompanhamento significativo. Em 2006, um único comprimido contendo três agentes anti-HIV — tenofovir, entricitabina e efavirenz — foi aprovado para uso em um esquema de dose única ao dia, esperando-se assim melhorar a aderência do paciente ao tratamento.

Na quimioterapia de combinação antibacteriana e antineoplásica, é típico associar apenas agentes que afetam diferentes alvos (ver Cap. 39). Todavia, na quimioterapia de combinação anti-HIV, foram associados dois ou até mesmo três inibidores da TR (p. ex., tenofovir, entricitabina e efavirenz), com benefícios evidentes. Um fator responsável por esse sucesso pode ser a baixa eficácia de cada um dos fármacos isoladamente; a associação desses fármacos pode produzir maior eficácia. (Como alguns desses fármacos apresentam perfis de toxicidade que diferem uns dos outros, é possível associar esses agentes sem aumento significativo da toxicidade global.) Um segundo fator é que as mutações que conferem resistência a determinado fármaco não produzem necessariamente resistência aos outros fármacos. Por exemplo, os mutantes resistentes à AZT continuam sendo sensíveis à INNTR e até mesmo a alguns outros análogos nucleosídios. Um terceiro fator possível é que as mutações que conferem resistência a determinado fármaco possam suprimir os efeitos de mutações que conferem resistência a outro fármaco, embora o significado clínico desse achado seja controvertido. Um quarto fator possível é que certas mutações de resistência diminuem o "condicionamento" do vírus, isto é, a sua capacidade de replicação no paciente. Por conseguinte, pode ser benéfico incluir no esquema de terapia de combinação um fármaco ao qual o vírus seja resistente, a fim de manter uma pressão seletiva a favor desse vírus resistente a fármacos.

Em muitos pacientes submetidos a terapia de combinação anti-HIV (freqüentemente denominada terapia anti-retroviral intensamente ativa ou **TARIA**), a quantidade de vírus no sangue cai abaixo do limite de detecção (menos de 50 cópias de RNA do HIV/mL em um teste padrão). Alguns cientistas especularam que o vírus poderia ser erradicado com "coquetéis" de fármacos se o tratamento fosse mantido por um período suficientemente longo. Entretanto, os fármacos anti-HIV, a exemplo dos agentes anti-herpesvírus, só atacam os vírus em replicação e não os vírus latentes, e as evidências mais firmes são as de que os vírus latentes podem permanecer no corpo durante muitos anos. Apesar dessa limitação e do custo algumas vezes proibitivo dos agentes anti-HIV, a terapia de combinação foi, talvez, a melhor notícia no tratamento da AIDS desde o início da epidemia.

ro, não o D-estereoisômero padrão dos nucleosídios biológicos, e contém um átomo de enxofre em seu anel de cinco membros (Fig. 36.5). A ausência de certas toxicidades da 3TC também pode ser atribuível à sua inibição relativamente fraca da DNA polimerase mitocondrial. Com efeito, o trifosfato de 3TC é um inibidor consideravelmente mais potente da TR do HIV do que das polimerases celulares. Entretanto, verifica-se o rápido desenvolvimento de resistência à 3TC em pacientes tratados com esse fármaco apenas, de modo que a lamivudina é utilizada em associação com outros agentes anti-HIV (Boxe 36.1).

A **entricitabina (FTC)** está estruturalmente relacionada com a 3TC (Fig. 36.5). Esse composto pode ser administrado apenas uma vez ao dia, constituindo uma importante vantagem para pacientes com HIV.

Além do seu uso no tratamento da infecção pelo HIV, a 3TC também é administrada a pacientes com infecções crônicas pelo

HBV e evidências de replicação viral ativa. O HBV é um vírus de DNA incomum. No interior do vírion do HBV, existe um genoma de DNA de fita parcialmente dupla e uma DNA polimerase viral, que também atua como TR. Após a sua entrada no núcleo da célula, essa polimerase compete com a síntese do DNA viral. O DNA resultante não se integra normalmente; na verdade, serve de modelo epissomal para transcrição pela RNA polimerase celular, que o transcreve em RNA, produzindo o RNA genômico de comprimento total e os mRNA que codificam as várias proteínas virais. A seguir, as proteínas estruturais, incluindo a polimerase viral, organizam-se no RNA genômico de comprimento total. No interior das partículas resultantes, que ainda se encontram na célula infectada, a polimerase transcreve o RNA em DNA de fita parcialmente dupla. Por fim, a partícula viral sofre brotamento a partir da célula, adquirindo um envelope lipídico. O trifosfato de 3TC é um inibidor muito potente da polimerase do HBV.

Inibidores Não-Nucleosídios da DNA Polimerase

Os análogos nucleosídios podem inibir as enzimas celulares, bem como as enzimas virais. Em conseqüência, foram envidados esforços para descobrir compostos com estruturas diferentes, passíveis de atuar seletivamente sobre as enzimas virais. O primeiro desses compostos de uso clínico foi o **foscarnet** (**ácido fosfonofórmico, PFA**; Fig. 36.7). O foscarnet inibe as DNA e RNA polimerases codificadas por uma ampla variedade de vírus. Possui espectro de atividade relativamente amplo *in vitro* (incluindo contra o HIV); todavia, clinicamente, é utilizado para certas infecções graves por HSV e CMV, quando a terapia com aciclovir ou com ganciclovir não é bem-sucedida (p. ex., devido ao desenvolvimento de resistência). Além disso, deve-se assinalar que certos mutantes de polimerases resistentes ao aciclovir e ao ganciclovir exibem, pelo menos, resistência moderada ao foscarnet.

Quanto a seu mecanismo de ação, o foscarnet difere dos análogos nucleosídios, visto que não há necessidade de sua ativação por enzimas celulares ou virais; com efeito, o foscarnet inibe diretamente a DNA polimerase viral ao imitar o produto pirofosfato da polimerização do DNA. A seletividade resulta da sensibilidade aumentada da DNA polimerase viral em relação às enzimas celulares; esse resultado bioquímico foi confirmado pela existência de mutantes de DNA polimerase resistentes ao foscarnet. Como seria de esperar de um composto que imita tão estreitamente uma substância natural (pirofosfato), a seletividade do foscarnet não é tão elevada quanto a do aciclovir. O foscarnet inibe a divisão celular em concentrações que não são muito mais altas do que a sua concentração anti-herpesvírus efetiva. As principais desvantagens do uso do foscarnet incluem sua falta de biodisponibilidade oral e baixa solubilidade; o comprometimento renal constitui sua principal toxicidade, que limita a dose.

Inibidores Não-Nucleosídios da Transcriptase Reversa (INNTR)

Os inibidores não-nucleosídios da transcriptase reversa (INNTR) **efavirenz**, **nevirapina** e **delavirdina** foram desenvolvidos através do uso de uma abordagem racional de triagem de alta produtividade baseada em alvos (Boxe 36.2 e Fig. 36.7). Esses fármacos inibem diretamente seus alvos, sem a necessidade de qualquer modificação química. Os estudos de cristalografia com raios X revelaram que os INNTR ligam-se próximo ao sítio catalítico da TR. Os INNTR permitem a ligação da TR a um trifosfato de nucleosídio e molde iniciador, porém inibem a junção dos dois. Os INNTR são biodisponíveis por via oral e, tipicamente, seus efeitos adversos (mais comumente exantema) são menos graves que aqueles do foscarnet e da maioria dos análogos nucleosídios. A principal limitação para o uso de INNTR consiste no rápido desenvolvimento de resistência, exigindo o uso desses fármacos em associação com outros agentes anti-HIV (Boxe 36.1). Um dos INNTR, o **efavirenz**, foi o primeiro fármaco anti-HIV a ser tomado uma vez ao dia. Em 2006, um único comprimido contendo efavirenz, tenofovir e FTC foi aprovado pela FDA para a administração uma vez ao dia.

Foscarnet

Nevirapina

Delavirdina

Efavirenz

Fig. 36.7 Inibidores não-nucleosídios da DNA polimerase e transcriptase reversa. O foscarnet é um análogo pirofosfato que inibe as DNA e RNA polimerases virais. O foscarnet foi aprovado para o tratamento das infecções por HSV e CMV que são resistentes a análogos nucleosídios anti-herpesvírus. Os inibidores não-nucleosídios da transcriptase reversa (INNTR) — efavirenz, nevirapina e delavirdina — inibem a transcriptase reversa do HIV-1. Os INNTR foram aprovados em associação com outros agentes anti-retrovirais no tratamento da infecção causada pelo HIV-1. Observe que as estruturas dos INNTR diferem significativamente daquelas dos análogos nucleosídios e nucleotídios anti-HIV (compare com a Fig. 36.5).

BOXE 36.2 Desenvolvimento dos Inibidores Não-Nucleosídios da Transcriptase Reversa (INNTR)

Os inibidores não-nucleosídios da transcriptase reversa (INNTR) foram descobertos com o uso de métodos de triagem de alta produtividade. O gene que codifica a TR do HIV foi hiperexpresso em E. coli, e grandes quantidades de TR foram purificadas e utilizadas em um ensaio de TR capaz de ser facilmente automatizado. Com o uso desses ensaios, milhares de compostos foram submetidos a triagem quanto à sua capacidade de inibir a TR. A seguir, os compostos candidatos foram testados quanto à sua especificidade em uma contratriagem, avaliando a sua capacidade de inibir uma polimerase não-relacionada. Os compostos que surgiram foram quimicamente modificados para melhorar os seus perfis de estabilidade, farmacocinética e toxicidade. Esse processo finalmente levou aos INNTR, que são altamente específicos, inibindo a TR do HIV-1 em baixas concentrações sem inibir a TR do vírus HIV-2 estreitamente relacionado.

INIBIÇÃO DA MATURAÇÃO VIRAL

Para muitos vírus, incluindo o HIV, a montagem das proteínas e do ácido nucléico em partículas não é suficiente para produzir um vírion infeccioso. Com efeito, é necessária uma etapa adicional, denominada **maturação**. Na maioria dos casos, os vírus codificam proteases, que são essenciais para a maturação. Em conseqüência, tem havido grande empenho na descoberta de fármacos ativos contra as proteases virais. Parte do estímulo nesses esforços envidados resultou do sucesso e das experiências adquiridas com o desenvolvimento dos **inibidores da protease do HIV**. Os agentes antivirais aprovados cujo alvo é a protease do HIV — **saquinavir**, **ritonavir**, **amprenavir**, **indinavir**, **nelfinavir**, **lopinavir**, **atazanavir**, **tipranavir** e **darunavir** (todos eles ilustrados na Fig. 36.8, exceção do darunavir) — são exemplos bem-sucedidos de planejamento racional de fármacos (Boxe 36.3 e Fig. 36.9).

A protease do HIV constituiu (e continua sendo) um alvo atraente para intervenção farmacológica por diversas razões. Em primeiro lugar, é essencial para a replicação do HIV. Em segundo lugar, é suficiente a ocorrência de uma mutação pontual para inativar a enzima, sugerindo que uma pequena molécula poderia inibir com êxito a sua atividade. Em terceiro lugar, os substratos da protease do HIV são conservados e um tanto incomuns, sugerindo a necessidade de especificidade e de um ponto de início para o planejamento de fármacos. Em quarto lugar, a protease do HIV — ao contrário das proteases humanas mais estreitamente relacionadas — é um dímero simétrico de duas subunidades idênticas, em que cada uma contribui para o sítio ativo, sugerindo novamente a necessidade de especificidade e de ponto de início para o planejamento de fármacos. Por fim, a enzima pode ser facilmente hiperexpressa e submetida a ensaio, e a sua estrutura cristalina já foi estabelecida. Todos esses fatores reunidos aumentaram a probabilidade de êxito na descoberta de fármacos.

O inibidor da protease do HIV ritonavir fornece um exemplo de planejamento racional de fármacos. O ritonavir é um peptidomimético (i. é, que imita a estrutura de um peptídio; ver Boxe 36.3 e Fig. 36.9). Seu planejamento começou com a identificação de um dos substratos naturais da protease do HIV, um sítio para a clivagem de uma proteína mais longa na TR. Esse sítio é notável, visto que contém uma ligação fenilalanina-prolina (Phe-Pro) (Fig. 36.9, parte superior); as enzimas de mamíferos raramente ou nunca efetuam a sua clivagem nesse sítio. Para aproveitar a característica de dímero simétrico da estrutura da protease do HIV, foram desenvolvidos inibidores correspondentemente simétricos, em que a Pro foi substituída por uma Phe. Além disso, foi utilizado CHOH em lugar do C = O nativo da ligação peptídica para imitar o estado de transição de catálise pela protease, que é o intermediário catalítico que se liga mais estreitamente à enzima (Fig. 36.9). Os inibidores desenvolvidos, ao contrário do peptídio original e do estado de transição nativo, não podem ser clivados pela enzima. O Boxe 36.3 analisa como esses inibidores simétricos evoluíram até o ritonavir (ver também Fig. 36.9).

Embora um planejamento mais engenhoso não seja uma garantia de que um fármaco será ativo contra um vírus através do mecanismo esperado, os inibidores da protease atuam conforme esperado. Os compostos são potentes em cultura celular, embora sejam freqüentemente menos potentes contra a replicação do vírus do que contra a enzima *in vitro*. Conforme esperado, as células infectadas pelo HIV expostas a inibidores da protease continuam produzindo proteínas virais, porém essas proteínas não são processadas de modo eficiente. As partículas virais sofrem brotamento a partir das células infectadas, porém essas partículas são imaturas e não-infecciosas. Evidências convincentes de que os inibidores da protease atuam conforme esperado provêm da observação de que as mutações que conferem resistência aos fármacos estão mapeadas em seqüências do HIV que codificam a protease.

Os inibidores da protease, quando utilizados em associação com outros agentes anti-HIV, tiveram grande impacto na terapia da AIDS (Boxe 36.1). Todavia, também apresentaram efeitos adversos inesperados envolvendo anormalidades metabólicas e na distribuição da gordura, e os mecanismos desses efeitos adversos ainda estão pouco elucidados.

INIBIÇÃO DA LIBERAÇÃO VIRAL

O planejamento racional também levou ao desenvolvimento de inibidores das neuraminidases do vírus da influenza. O fundamento lógico desses inibidores, que bloqueiam a liberação do vírus da célula hospedeira, provém do mecanismo de fixação e liberação do vírus. O vírus da influenza fixa-se às células através de interações entre a hemaglutinina, uma proteína presente no envelope viral, e componentes de ácido siálico, que são encontrados em muitas glicoproteínas de superfície celular. Após a saída do vírus da influenza das células, no final de um ciclo de replicação, a hemaglutinina sobre os vírions nascentes liga-se novamente aos ácidos siálicos, fixando, assim, os vírions à superfície celular e impedindo a liberação viral. Para superar esse problema, o vírus da influenza codifica uma enzima ligada ao envelope, denominada **neuraminidase**, que cliva o ácido siálico das glicoproteínas de membrana, permitindo, assim, a liberação do vírus. Na ausência de neuraminidase, o vírus permanece fixado e incapaz de disseminar-se para outras células. Em 1992, foi estabelecida a estrutura do complexo neuraminidase-ácido siálico. A estrutura mostra que o ácido siálico ocupa duas das três bolsas bem definidas da enzima. Com base nessa estrutura, em grande parte, foi desenvolvido um novo análogo do ácido siálico para maximizar interações energicamente favoráveis em todas as três bolsas de ligação potenciais (Fig. 36.10). Esse composto, atualmente conhecido

Amprenavir

Saquinavir

Lopinavir

Indinavir

Ritonavir

Nelfinavir

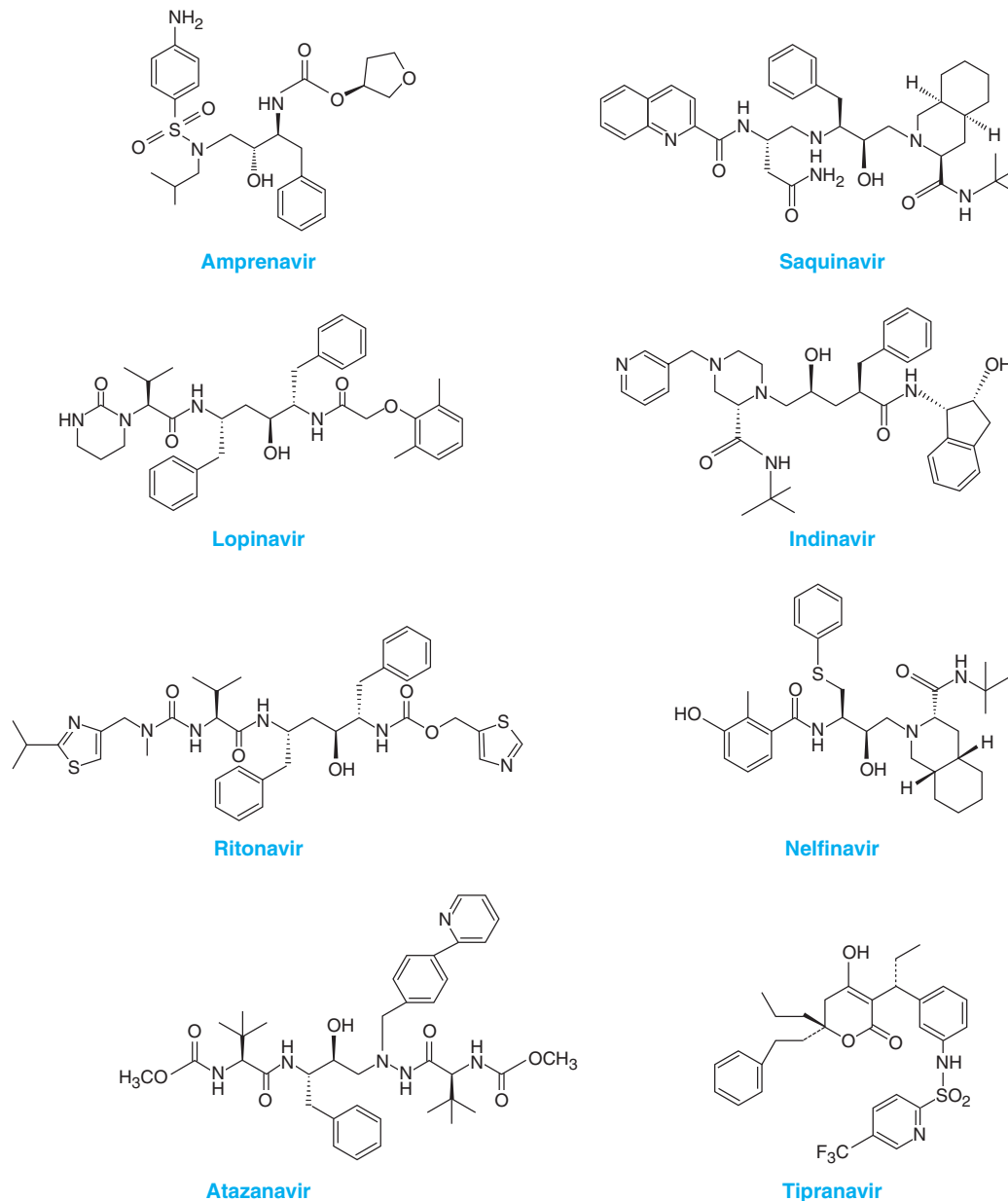
Atazanavir

Tipranavir

Fig. 36.8 Inibidores da protease anti-HIV. A figura mostra as estruturas dos inibidores da protease anti-HIV aprovados — amprenavir, saquinavir, lopinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, atazanavir e tipranavir. Esses compostos imitam peptídios (peptidomiméticos), e todos eles, à exceção do tipranavir, contêm ligações peptídicas. Um nono inibidor da protease anti-HIV, o darunavir, foi aprovado em 2006 (*não ilustrado*).

como **zanamivir**, inibe a neuraminidase, com K_i de cerca de 0,1 nM. O zanamivir é ativo contra a influenza A e a influenza B, com potência de cerca de 30 nM. Os estudos conduzidos com mutantes resistentes confirmaram o mecanismo de ação anteriormente descrito. (Até o momento, a resistência aos inibidores da neuraminidase ainda não surgiu como importante problema clínico.) Todavia, o zanamivir possui baixa biodisponibilidade oral e, portanto, deve ser administrado por inalador.

Os esforços envidados para melhorar a farmacocinética do zanamivir resultaram em um novo fármaco, o **oseltamivir** (Fig. 36.10), cuja biodisponibilidade oral é de cerca de 75%. O oseltamivir liga-se a duas das três bolsas de ligação da neuraminidase. Quando administrado de modo profilático, o oseltamivir diminui o número de casos de influenza em populações suscetíveis (p. ex., residentes de asilos). Tanto o oseltamivir quanto o zanamivir diminuem a duração dos sintomas gripais em pacientes que já foram infectados pelo vírus. Entretanto, essa redução é de apenas um dia, em média, e até mesmo esse efeito modesto requer que os fármacos sejam tomados dentro de dois dias após o aparecimento dos sintomas. Embora se tenha reconhecido universalmente que até mesmo um dia a menos de gripe representa um benefício, existe considerável desacordo quanto ao fato de o benefício justificar o custo desses fármacos e seus efeitos adversos potenciais. Talvez mais conhecida seja a aparente eficiência do oseltamivir na prevenção da mortalidade humana pela influenza aviária H5N1, que levou à sua estocagem na antecipação de uma pandemia potencial de influenza. De qualquer modo, os inibidores da neuraminidase representam um triunfo no planejamento racional de fármacos.

A

Ataque pela protease

Eixo de simetria de rotação

P-3 P-2 P-1 (phe) P1 (pro) P2

Seqüência do substrato *pol*

Modelo do estado de transição
na seqüência do substrato

B

A-74702
IC_{50} da protease > 200 μM

A-74704
IC_{50} da protease = 5 nM
Atividade antiviral < 1 μM

A-75925
IC_{50} da protease < 1 nM
Atividade antiviral < 1 μM
Baixa solubilidade aquosa

A-77003
IC_{50} da protease < 1 nM
Atividade antiviral = 0,1 μM
Boa solubilidade
Baixa biodisponibilidade oral

Ritonavir
IC_{50} da protease < 1 nM
Atividade antiviral = 25 nM
Solubilidade satisfatória
Boa biodisponibilidade oral

Fig. 36.9 Etapas na evolução do ritonavir. A. O produto do gene *pol* do HIV possui uma seqüência de fenilalanina (Phe)-prolina (Pro) que é incomum como sítio de clivagem para proteases humanas. A protease do HIV cliva essa ligação Phe-Pro. O estado de transição da reação da protease inclui um eixo de simetria de rotação. **B.** O desenvolvimento de um inibidor seletivo da protease do HIV baseado na estrutura começou com um composto (A-74702) que continha dois análogos de fenilalanina e um componente CHOH entre eles. Esse composto, que apresentou atividade inibitória fraca, foi então modificado para maximizar a sua atividade de antiprotease e, ao mesmo tempo, maximizar a atividade antiviral, a solubilidade aquosa e a biodisponibilidade oral. A maximização da atividade antiprotease foi medida como uma redução progressiva de IC_{50}, isto é, concentração do fármaco necessária para produzir uma inibição de 50% da enzima. Ver o Boxe 36.3 para maiores detalhes.

BOXE 36.3 Desenvolvimento do Ritonavir

O desenvolvimento do ritonavir é um exemplo de planejamento de fármacos com base na estrutura ("racional"). Os cientistas começaram com um modelo do estado de transição que é produzido durante a clivagem de um substrato pela protease do HIV (Fig. 36.9). Foi planejado um análogo do estado de transição, utilizando apenas um resíduo em cada lado do sítio de clivagem. Sabendo que a protease do HIV é um dímero simétrico, os cientistas decidiram utilizar o mesmo resíduo — fenilalanina — em ambos os lados do sítio de clivagem, com um grupo CHOH que imita o estado de transição como centro de simetria. Essa molécula, A-74702, demonstrou ser um inibidor muito fraco da protease do HIV; todavia, a adição de grupos simétricos em ambas as extremidades para formar A-74704 (Fig. 36.9, onde Val é valina e Cbz é carbobenziloxi) resultou em um aumento de mais de 40.000 vezes na potência (IC_{50} = 5 nM). Entretanto, todas as tentativas no sentido de modificar A-74704 para melhorar a sua solubilidade aquosa também reduziram a potência, de modo que um inibidor potente relacionado, A-75925, cujo centro de simetria foi uma ligação C-C entre dois grupos CHOH, tornou-se a base para modificações adicionais. Alterações simétricas efetuadas em ambas as extremidades da molécula resultaram em um inibidor solúvel e altamente potente, A-77003. Esse composto não era, entretanto, biodisponível por via oral. Outras modificações, que removeram um grupo OH central e alteraram outros componentes em cada extremidade da molécula, produziram um composto — o ritonavir — que era menos solúvel porém exibia melhor atividade antiviral e boa biodisponibilidade oral. As concentrações terapêuticas de ritonavir alcançadas no plasma ultrapassam acentuadamente a concentração necessária para a sua atividade antiviral. No processo de planejamento de fármacos baseado na estrutura, as modificações sucessivas dessas moléculas recorreram a estruturas radiográficas da protease do HIV complexada com cada inibidor. Ao examinarem essas estruturas, os cientistas foram capazes de fornecer estimativas acerca dos grupos químicos específicos a acrescentar ou remover. O resultado foi o inibidor da protease do HIV terapeuticamente útil, o ritonavir.

FÁRMACOS ANTIVIRAIS COM MECANISMOS DE AÇÃO DESCONHECIDOS

Apesar do sucesso crescente do planejamento racional de fármacos, diversos agentes antivirais atuam através de mecanismos desconhecidos ou apenas parcialmente elucidados. Alguns desses agentes, como o fomivirseno, foram originalmente desenvolvidos para atuar através de um mecanismo específico; entretanto, posteriormente, foi constatado terem outros efeitos farmacológicos. Outros, como a ribavirina, foram descobertos empiricamente.

Fomivirseno

Um novo agente, o **fomivirseno**, foi planejado para ser um oligonucleotídio anti-sentido. Os oligonucleotídios anti-sentido são dirigidos para RNA específicos, que atuam como alvos. Estatisticamente, um oligonucleotídio complementar com um RNA viral e com comprimento de mais de 15 bases terá um sítio de ligação exclusivo para o vírus em relação ao genoma humano completo. Esse oligonucleotídio deve ser capaz de efetuar um emparelhamento de bases com o segmento de RNA específico do vírus e interromper a sua função ao inibir o processamento ou a tradução do RNA ou ao promover a sua degradação. Se o RNA viral for um mRNA, a ligação do oligonucleotídio deve impedir a síntese da proteína codificada pelo mRNA.

O fomivirseno é o primeiro fármaco oligonucleotídio aprovado pela FDA. Trata-se de um fosforotioato oligonucleotídio (i. é, substituição de um dos oxigênios por enxofre na estrutura fosfodiéster) planejado para ligar-se a um mRNA que codifica a **IE2**, uma proteína reguladora de gene do CMV. Apesar de sua grande carga negativa, os oligonucleotídios penetram eficientemente nas células. Numa cultura celular, em condições apropriadas, o fomivirseno é mais potente do que o ganciclovir contra o CMV, exibindo atividade em concentrações da ordem de submicromolar.

Apesar de seu planejamento, não é absolutamente certo que o fomivirseno atue através de sua ligação ao mRNA da IE2. Alterações efetuadas na seqüência do fomivirseno, que reduzem de modo considerável o emparelhamento de bases, não diminuem significativamente a atividade viral, enquanto as alterações que não reduzem consideravelmente o emparelhamento de bases podem causar uma notável redução na atividade antiviral. Foi isolado um mutante de CMV resistente, porém a sua mutação não se encontra na região complementar do fomivirseno. De qualquer modo, o fármaco foi aprovado para o tratamento da doença oftálmica por CMV e é utilizado principalmente na rinite causada pelo CMV. Entretanto, o paciente deve ser altamente motivado para receber a terapia, devido à administração intravítrea do fármaco.

A despeito de suas limitações, o fomivirseno pode abrir o caminho para o desenvolvimento de outros fármacos oligonucleotídios. Por fim, RNA anti-sentido, outros RNA inibitórios, ribosinas antivirais ou até mesmo proteínas inibitórias podem ser administrados através de abordagens de terapia gênica. As abordagens de terapia anti-sentido e terapia gênica também podem melhorar a compreensão da função dos genes virais e da célula hospedeira.

Ribavirina

A **ribavirina** foi desenvolvida como "agente antiviral de amplo espectro" e, com efeito, exibe atividade contra numerosos vírus *in vitro*, bem como eficácia contra diversos vírus *in vivo*. Todavia, para uso em pacientes, a ribavirina só foi aprovada na forma de aerossol (aplicação tópica aos pulmões) para a infecção grave pelo vírus sincicial respiratório (RSV) e apenas em associação com interferona no tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV).

Em nível estrutural, a ribavirina difere dos outros análogos nucleosídios, visto que possui um açúcar natural (ribose) fixado a um componente não-natural semelhante a uma base, que se assemelha mais às purinas (adenina ou guanina) (Fig. 36.5). Seu mecanismo de ação ainda não está bem elucidado. A ribavirina é convertida em monofosfato pela adenosina cinase celular, e sabe-se que o fármaco inibe a monofosfato de inosina desidrogenase celular, reduzindo, assim, os reservatórios celulares de GTP (ver Cap. 37). A princípio, pode parecer improvável que esse mecanismo possa conferir uma atividade antiviral seletiva, embora haja alguns dados que sustentam esse conceito a partir de estudos de mutantes virais. É possível que certas enzimas virais, como a enzima que adiciona *caps* de 7-metilguanosina ao mRNA, tenham valores mais altos de K_m (e, portanto, menores afinidades) para a GTP do que a maioria das enzimas celulares. Por conseguinte, a redução das concentrações intracelulares de GTP abaixo dos valores de K_m dessas enzimas virais pode ter um efeito antiviral seletivo.

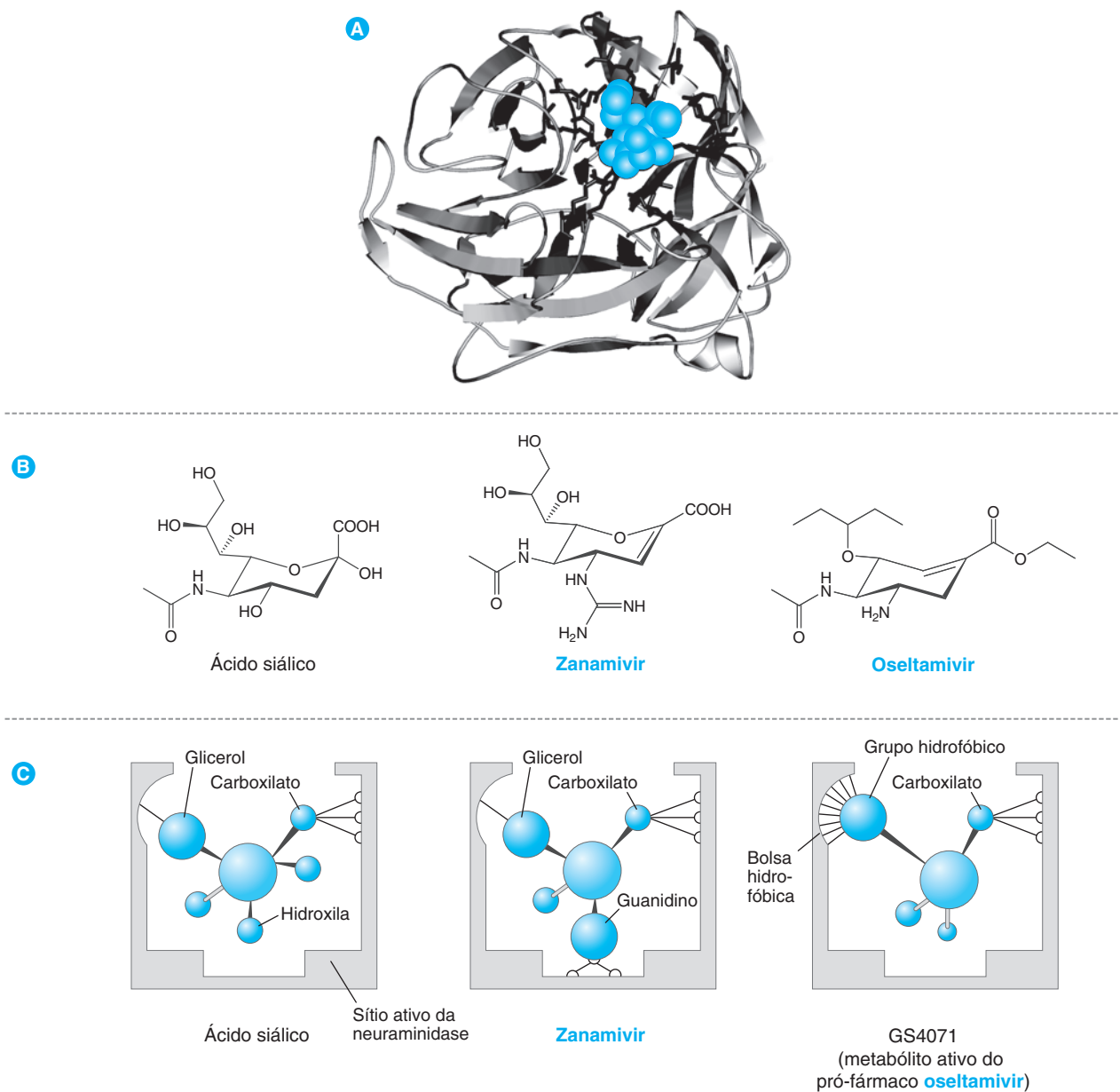



Fig. 36.10 Planejamento de inibidores da neuraminidase com base na estrutura. **A.** Modelo de ácido siálico (estrutura que preenche o espaço) ligado à neuraminidase do vírus da influenza A, mostrando os aminoácidos ligados ao ácido siálico na forma de bastões. Essa estrutura foi utilizada para planejar análogos no estado de transição capazes de ligar-se mais firmemente à neuraminidase do que o ácido siálico, resultando em potentes inibidores da enzima. **B.** Estruturas do ácido siálico e dos inibidores da neuraminidase, o zanamivir e o oseltamivir. **C.** Representação esquemática do sítio ativo da neuraminidase do vírus da influenza, mostrando a ligação do ácido siálico, do zanamivir e do oseltamivir a vários aspectos diferentes do sítio ativo. (O oseltamivir é o pró-fármaco etil éster do GS4071.)

A inibição da RNA polimerase viral poderia representar um segundo mecanismo seletivo possível para a ação da ribavirina. É interessante assinalar que tanto o difosfato quanto o trifosfato de ribavirina possuem atividade inibitória contra a RNA polimerase de certos vírus.

Um terceiro mecanismo possível também envolve a RNA polimerase viral. A natureza sujeita a erros dessa enzima resulta em elevadas taxas de mutação, e foi constatado que a ribavirina aumenta as taxas de mutação de diversos vírus (incluindo o HCV) quando estudados em um sistema de replicação *in vitro*. Acredita-se que a taxa aumentada de mutação seja causada pela incorporação da ribavirina no RNA (sem terminação da cadeia), embora possa também haver uma contribuição dos efeitos do fármaco sobre as reservas de GTP. O mecanismo proposto, denominado "catástrofe por erro", postula que a taxa aumentada de mutação impele a taxa já elevada de erros da polimerase "além dos limites" de um "limiar de erro", de modo que ocorre pouca ou nenhuma produção de genomas virais funcionais. Esse conceito é interessante, porém controvertido. Por exemplo, as mutações que fazem com que a replicação do RNA do HCV se torne resistente à ribavirina não têm sido encontradas no gene da RNA polimerase viral.

Não se sabe se algum dos mecanismos propostos para a ação da ribavirina seja relevante para o efeito terapêutico do fármaco sobre as infecções humanas por RSV ou HCV. Com efeito, no caso do HCV, é possível que parte dos efeitos terapêuticos da

ribavirina seja mediada pelo sistema imune. A aquisição de maiores conhecimentos sobre os mecanismos de ação da ribavirina poderá levar a um aprimoramento das terapias antivirais.

FÁRMACOS QUE MODULAM O SISTEMA IMUNE

Três classes de fármacos que tornam explícito o uso dos processos imunes do hospedeiro são utilizadas no tratamento das infecções virais. Essas classes incluem imunização, interferonas e imiquimode. Para os conhecimentos básicos do sistema imune, ver Cap. 40.

A **imunização ativa** e a **imunização passiva** inibem a infecção viral através do suprimento de anticorpos dirigidos contra proteínas do envelope viral. A seguir, esses anticorpos bloqueiam a fixação e a penetração dos vírions nas células e aumentam a sua eliminação. Alguns anticorpos são diretamente virucidas, levando à destruição ou inativação dos vírions antes que o vírus possa interagir com o seu receptor nas células-alvo. Naturalmente, existem muitas vacinas que fornecem exemplos de imunização ativa contra vírus (p. ex., sarampo, caxumba, rubéola, hepatite B), e essas vacinas são, em sua maioria, utilizadas de modo profilático. Um exemplo de vacina utilizada terapeuticamente é a **vacina anti-rábica**, que pode salvar vidas de indivíduos já infectados pelo vírus da raiva. Entre os exemplos de imunização passiva, destaca-se o uso profilático de imunoglobulinas humanas misturadas com atividade anti-RSV ou um anticorpo monoclonal humanizado, o **palivizumab**, na prevenção da infecção por RSV em crianças de alto risco.

As interferonas e o imiquimode fazem uso da resposta imune inata (ver Cap. 40) e não são diretamente dirigidos para produtos gênicos virais. As interferonas foram inicialmente identificadas como proteínas que eram produzidas em resposta à infecção viral e capazes de inibir a replicação do mesmo vírus ou de outros vírus. Existem dois tipos principais de interferonas. As **interferonas do tipo I** incluem a **interferona α** e a **interferona β**, que são produzidas por muitos tipos celulares e que interagem com o mesmo receptor de superfície celular. As **interferonas do tipo II** incluem a **interferona γ**, que é tipicamente produzida por células do sistema imune, em particular células T, e que interage com um receptor distinto. A interação das interferonas com seus receptores induz uma série de eventos de sinalização que ativam e/ou induzem a expressão de proteínas que combatem as infecções virais. Um exemplo relativamente bem elucidado de uma proteína desse tipo é a proteinocinase denominada **PKR**, que é ativada por RNA de fita dupla. (O RNA de fita dupla é freqüentemente produzido durante infecções virais.) A PKR fosforila um componente do mecanismo de tradução do hospedeiro, impedindo, assim, a síntese protéica e, conseqüentemente, a produção de vírus nas células infectadas.

A **interferona α** é utilizada como agente terapêutico no tratamento do HCV, HBV, condiloma acuminado (causado por certos HPV) e sarcoma de Kaposi (que é causado por herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi [KSHV], também conhecido como herpesvírus humano 8). A interferona α é habitualmente modificada com polietileno glicol (pegilada) para melhorar o seu perfil farmacocinético após injeção. Embora o mecanismo pelo qual as interferonas inibem a replicação de certos vírus seja razoavelmente bem compreendido (p. ex., através da indução da PKR), os mecanismos de ação das interferonas contra o HCV, o HBV, os HPV e os KSHV permanecem pouco elucidados. É interessante assinalar que todos esses vírus codificam proteínas que inibem a ação da interferona. A compreensão do mecanismo dessa inibição pode ajudar a esclarecer a ação das interferonas na inibição da replicação viral. Esta é uma área ativa de pesquisa.

A interferona α também é utilizada no tratamento de certos tumores relativamente raros, enquanto a **interferona β** é utilizada no tratamento da esclerose múltipla. Mais uma vez, os mecanismos pelos quais as interferonas exercem seus efeitos terapêuticos nessas situações clínicas estão pouco elucidados.

O **imiquimode** foi aprovado para o tratamento de certas doenças causadas por HPV. O imiquimode interage com os receptores semelhantes a Toll, TLR7 e TLR8, para reforçar a imunidade inata, incluindo a secreção de interferonas. Os receptores semelhantes a Toll são proteínas de superfície celular que reconhecem padrões moleculares associados a patógenos. A ativação dos receptores semelhantes a Toll induz eventos de sinalização intracelulares que são importantes na defesa contra patógenos. No caso do imiquimode, ainda não se sabe exatamente como essa estimulação resulta em tratamento efetivo da doença causada por HPV.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

As diversas etapas no ciclo de vida dos vírus proporcionam a base para a compreensão dos mecanismos de ação dos agentes antivirais atualmente disponíveis e para o desenvolvimento de novas terapias antivirais. A grande maioria dos fármacos antivirais disponíveis no momento atual inibe os vírus no estágio de replicação do genoma, tirando proveito das diferenças estruturais e funcionais existentes entre as polimerases virais e do hospedeiro. Além disso, a enfuvirtida (T-20) inibe a fixação e a entrada do vírus, a amantadina e a rimantadina inibem o desnudamento viral, os inibidores da protease inibem a maturação do vírus, e os inibidores da neuraminidase inibem a liberação dos vírus. Entretanto, é importante ter em mente que muitos desses fármacos inibem apenas um vírus (p. ex., HIV) e, em alguns casos, apenas um tipo desse vírus específico (p. ex., HIV-1, mas não HIV-2). Apenas uma minúscula fração de vírus causadores de doença humana pode ser tratada efetivamente com as terapias antivirais disponíveis no momento atual. Todavia, foram feitos grandes avanços. Como no caso do Sr. M, o tratamento do HIV com uma combinação de fármacos pode reduzir a carga viral para níveis indetectáveis e retardar a progressão da AIDS em muitos anos. Embora as terapias antivirais ainda não representem uma prevenção ou cura para essa doença, esses tratamentos já diminuíram tanto a morbidade quanto a mortalidade do HIV/AIDS em milhões de indivíduos.

■ *Leituras Sugeridas*

Coen DM, Richman DD. Antiviral agents. In: Knipe DM, Howley PN, Griffin DE, et al., eds. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. (*Revisão detalhada dos aspectos gerais e específicos dos mecanismos e usos dos agentes antivirais*.)

Flexner CF. HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998;338:1281–1292. (*Discussão detalhada dos mecanismos da protease e dos aspectos clínicos dos inibidores da protease*.)

Hay AJ, Wolstenholme AJ, Skehel JJ, et al. The molecular basis of the specific anti-influenza inhibition of amantadine. *EMBO J* 1985;4:3021–3024. (*Esse artigo clássico pode ser utilizado na identificação do alvo de um fármaco*.)

LaBranche C, Galasso G, Moore JP, et al. HIV fusion and its inhibition. *Antiviral Res* 2001;50:95–115. (*Resumo dos fatos conhecidos sobre a fusão do HIV e inclui uma discussão dos inibidores de fusão que estão sendo investigados*.)

von Itzstein M, Wu WY, Kok GB, et al. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature* 1993;363:418–423. (*Descrição do projeto baseado em estrutura do zanamivir*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 36 Farmacologia das Infecções Virais

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DA FIXAÇÃO E ENTRADA DOS VÍRUS ***Mecanismo — Bloqueiam a fixação e a entrada do HIV ao inibir a fusão mediada pela gp41 do envelope do HIV com a membrana plasmática do hospedeiro***				
Enfuvirtida (T20)	Vírus da imunodeficiência humana (HIV)	*Síndrome de Guillain-Barré, insuficiência renal, trombocitopenia, neutropenia, eosinofilia* Neuropatia periférica, paralisia do sexto nervo, conjuntivite	Hipersensibilidade à enfuvirtida	A enfuvirtida é um peptídio que deve ser administrado por via parenteral, com injeções duas vezes ao dia
INIBIDORES DO DESNUDAMENTO VIRAL ***Mecanismo — Inibem o desnudamento do vírus da influenza A através do bloqueio de M2, um canal de prótons que acidifica o interior do vírus; a acidificação é necessária para que a proteína da matriz viral seja dissociada da ribonucleoproteína viral***				
Amantadina **Rimantadina**	Influenza A Parkinsonismo (amantadina)	*Síndrome maligna neuroléptica, exacerbação de transtorno mental* Hipotensão ortostática, edema periférico, distúrbio gastrintestinal, confusão, tonteira, insônia, irritabilidade, alucinação	Hipersensibilidade à amantadina ou à rimantadina	A rimantadina provoca menos efeitos neurológicos do que a amantadina
ANÁLOGOS NUCLEOSÍDIOS E NUCLEOTÍDIOS ANTI-HERPESVÍRUS ***Mecanismo — A fosforilação do fármaco por cinases virais leva à inibição da síntese de DNA nas células infectadas por vírus. O aciclovir, o valaciclovir, o fanciclovir, o penciclovir, o ganciclovir e o valganciclovir são fosforilados por cinases virais e, a seguir, inibem a DNA polimerase viral. O cidofovir é fosforilado por enzimas celulares, porém inibe, a seguir, a DNA polimerase do CMV***				
Aciclovir **Valaciclovir**	Herpesvírus simples (HSV) Vírus varicela-zoster (VZV)	*Insuficiência renal (administração intravenosa), púrpura trombocitopênica trombótica em pacientes imunocomprometidos, alterações encefalopáticas, síndrome hemolítico-urêmica* Distúrbio gastrintestinal, agitação, tontura	Hipersensibilidade ao aciclovir ou ao valaciclovir	O valaciclovir é um pró-fármaco do aciclovir, com melhor biodisponibilidade oral
Fanciclovir **Penciclovir**	HSV VZV	*Eritema multiforme* Distúrbio gastrintestinal, cefaléia	Hipersensibilidade ao fanciclovir ou ao penciclovir	O fanciclovir é um pró-fármaco diacetil 6-desoxi análogo do penciclovir, a forma ativa do fármaco
Ganciclovir **Valganciclovir**	Citomegalovírus (CMV)	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, febre, flebite	Neutropenia grave Trombocitopenia grave	O valganciclovir é um pró-fármaco do ganciclovir, com melhor biodisponibilidade oral
Cidofovir	Retinite por CMV	*Nefrotoxicidade, neutropenia, acidose metabólica, diminuição da pressão intra-ocular* Distúrbio gastrintestinal, cefaléia, exantema	Insuficiência renal Agentes nefrotóxicos concomitantes Injeção intra-ocular direta	Deve ser co-administrado com probenecid Meia-vida longa, exigindo apenas uma dose semanalmente

Vidarabina **Idoxuridina** **Trifluridina**	Ceratite por HSV Raramente vidarabina para infecção grave por HSV ou VZV	Irritação ocular, lacrimejamento, intolerância à luz	Hipersensibilidade à vidarabina, idoxuridina ou trifluridina	Os primeiros fármacos anti-HSV, pois apresentam maior toxicidade em comparação com outros agentes A trifluridina é utilizada em preparação oftálmica
ANÁLOGOS NUCLEOSÍDIOS E NUCLEOTÍDIOS ANTI-HIV E ANTI-HBV ***Mecanismo — Os análogos nucleosídios anti-HIV são fosforilados por cinases celulares e, a seguir, inibem a transcriptase reversa viral. Os análogos nucleosídios anti-HBV também são fosforilados por enzimas celulares, porém inibem, a seguir, a HBV polimerase***				
Zidovudina (AZT) **Estavudina (d4T)** **Zalcitabina (ddC)** **Lamivudina (3TC)** **Entricitabina (FTC)** **Didanosina (ddI)** **Abacavir**	HIV Vírus da hepatite B (HBV) (lamivudina)	*Neutropenia, anemia, pancreatite, acidose lática, hepatomegalia com esteatose, neurite óptica, neuropatia periférica, hipersensibilidade fatal (abacavir)*	Hipersensibilidade à zidovudina, estavudina, zalcitabina, lamivudina, entricitabina, didanosina ou abacavir	A maior parte da toxicidade deve-se à inibição da DNA polimerase mitocondrial pelas formas trifosfato dos fármacos A lamivudina é a menos tóxica, possivelmente devido à estrutura de L-estereoisômero A entricitabina é administrada uma vez ao dia
Tenofovir **Adefovir** **Entecavir**	HIV (tenofovir) HBV (adefovir, entecavir)	*Acidose lática, hepatotoxicidade (tenofovir), toxicidade renal (adefovir)*	Hipersensibilidade ao tenofovir, adefovir ou entecavir	A dose de entecavir deve ser ajustada para pacientes com insuficiência renal moderada
INIBIDORES NÃO–NUCLEOSÍDIOS DA DNA POLIMERASE ***Mecanismo — Inibem diretamente a DNA polimerase viral ao imitar o produto de pirofosfato da reação da DNA polimerase***				
Foscarnet	HSV CMV	*Comprometimento renal, desequilíbrio eletrolítico, convulsões* Anemia, febre, distúrbio gastrintestinal	Administração concomitante de trióxido de arsênio, bepridil, levometadil, mesoridazina, pimozina, probucol, tioridazina, ziprasidona, pentamidina intravenosa	O comprometimento renal constitui a principal toxicidade que limita a dose administrada
INIBIDORES NÃO-NUCLEOSÍDIOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA (INNTR) ***Mecanismo — Ligam-se próximo ao sítio catalítico da transcriptase reversa e, portanto, inibem a ação da enzima de unir os desoxirribonucleosídios com a fita iniciadora-modelo***				
Efavirenz **Nevirapina** **Delavirdina**	HIV	Exantema, efeitos psiquiátricos (depressão, ideação suicida), tontura, insônia	A administração concomitante de fármacos metabolizados pela 3A4 do citocromo P450 está contra-indicada para todos os INNTR — é preciso verificar o metabolismo dos medicamentos administrados concomitantemente antes de prescrever INNTR	Verifica-se o rápido desenvolvimento de resistência, exigindo o uso desses fármacos em associação com outros agentes anti-HIV
INIBIDORES DA MATURAÇÃO VIRAL ***Mecanismo — Inibem a protease do HIV necessária para a maturação viral; os vírions do HIV sofrem replicação e brotamento a partir da célula, porém essas partículas não são infecciosas***				
Saquinavir **Ritonavir** **Amprenavir** **Indinavir** **Nelfinavir** **Lopinavir** **Atazanavir** **Tipranavir** **Darunavir**	HIV	Dislipidemia (↑ colesterol, ↑ triglicerídios), lipodistrofia, hiperglicemia	Comprometimento hepático grave Administração concomitante de substratos da 3A4 do citocromo P450 com baixos índices terapêuticos, incluindo derivados do esporão do centeio, pimozida, midazolam, triazolam	O lopinavir é administrado em associação com o ritonavir; o ritonavir inibe a 3A4 do citocromo P450, aumentando, assim, os níveis plasmáticos de lopinavir Muitos inibidores da protease são indutores e/ou inibidores das enzimas P450, particularmente a 3A4 do citocromo P450, com numerosas interações medicamentosas farmacocinéticas

(*Continua*)

Resumo Farmacológico — Capítulo 36 Farmacologia das Infecções Virais *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DA LIBERAÇÃO VIRAL ***Mecanismo — Inibem a neuraminidase do vírus da influenza, fazendo com que os víriones recém-sintetizados permaneçam fixados à célula hospedeira***				
Zanamivir **Oseltamivir**	Influenza A e B	*Broncoespasmo, depressão respiratória* Distúrbio gastrintestinal, cefaléia, sintomas nasais	Hipersensibilidade ao zanamivir ou oseltamivir	Inibem tanto a influenza A quanto a influenza B O zanamivir é administrado por inalador O oseltamivir foi aprovado para profilaxia e tratamento; o zanamivir só está indicado para tratamento
AGENTES ANTIVIRAIS COM MECANISMOS DE AÇÃO DESCONHECIDOS ***Mecanismo — Ver fármaco específico***				
Fomivirseno	Retinite por CMV (segunda linha)	Distúrbios inflamatórios do olho, elevação transitória da pressão intra-ocular	Terapia com cidofovir IV ou intravítrea dentro de 2-4 semanas devido ao risco de inflamação ocular exagerada	O fomivirseno foi planejado como nucleotídio anti-sentido, porém o seu verdadeiro mecanismo de ação permanece incerto Administração intravítrea
Ribavirina	Vírus sincicial respiratório (RSV) Vírus da hepatite C (em associação com interferonas)	*Bradiarritmia, hipotensão, pancreatite, anemia hemolítica, púrpura trombocitopênica trombótica, hepatotoxicidade, infecção bacteriana, suicídio* Exantema, distúrbio gastrintestinal, cefaléia, conjuntivite, fadiga	Gravidez ou mulheres com potencial de engravidar (inalação) Depuração da creatinina inferior à 50 mL/min (oral) Cardiopatia significativa (oral) Hemoglobinopatias (oral) Hepatite auto-imune (oral, em associação com peginterferona alfa-2a) Descompensação hepática grave	A ribavirina pode inibir a monofosfato de inosina desidrogenase, resultando em níveis celulares mais baixos de GTP; a ribavirina também pode inibir RNA polimerases virais ou tornar as polimerases mais sujeitas a erros Administração na forma de aerossol para tratamento da infecção por RSV
AGENTES ANTIVIRAIS QUE MODULAM O SISTEMA IMUNE ***Mecanismo — As interferonas ativam cascatas de sinalização que levam à produção de proteínas antivirais, incluindo a proteinocinase R, que impede o mecanismo de tradução do hospedeiro nas células infectadas por vírus. O imiquimode interage com receptores semelhantes a Toll para reforçar a imunidade inata, incluindo a secreção de interferonas***				
Interferona-α	HCV HBV Sarcoma de Kaposi Leucemia mielóide crônica Leucemia de células pilosas Melanoma maligno Carcinoma de células renais	*Hemorragia gástrica, anemia aplásica, neutropenia, trombocitopenia, aumento das enzimas hepáticas, doenças auto-imunes, transtorno psicótico* Depressão, alteração do estado mental, sintomas semelhantes à gripe	Hipersensibilidade à interferona-□	Modificada com polietilenoglicol para melhorar o perfil farmacocinético
Interferona-β	Esclerose múltipla	Iguais aos da interferona-□	Hipersensibilidade à interferona-□ ou produtos de albumina humana	
Imiquimode	Papilomavírus humano (HPV) Carcinoma de células basais Ceratose actínica	Irritação da pele, incluindo eritema, erosão superficial e formação de crostas e sensação de queimação	Hipersensibilidade ao imiquimode	Lavar as mãos antes e depois da aplicação

37

Farmacologia do Câncer: Síntese, Estabilidade e Manutenção do Genoma

David A. Barbie e David A. Frank

Introdução
Caso
Bioquímica da Síntese, Estabilidade e Manutenção do Genoma
Síntese de Nucleotídios
Síntese de Ribonucleotídios de Purinas
Síntese de Ribonucleotídios de Pirimidinas
Redução dos Ribonucleotídios e Síntese de Timidilato
Síntese de Ácidos Nucléicos
Reparo do DNA e Manutenção dos Cromossomos
Reparo de Pareamento Incorreto
Reparo por Excisão de Bases
Reparo por Excisão de Nucleotídios
Reparo de Quebras de Fita Dupla
Biologia do Telômero
Microtúbulos e Mitoses
Classes e Agentes Farmacológicos
Inibidores da Timidilato Sintase
Inibidores do Metabolismo das Purinas
Inibidores da Ribonucleotídio Redutase
Análogos das Purinas e das Pirimidinas que se Incorporam ao DNA
Agentes que Modificam Diretamente a Estrutura do DNA
Agentes Alquilantes
Compostos de Platina
Bleomicina
Inibidores da Topoisomerase
Camptotecinas
Antraciclinas
Epipodofilotoxinas
Ansacrina
Inibidores dos Microtúbulos
Inibidores da Polimerização dos Microtúbulos: Alcalóides da Vinca
Inibidores da Despolimerização dos Microtúbulos: Taxanos
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Tradicionalmente, a terapia do câncer tem sido baseada no princípio de que as células tumorais encontram-se freqüentemente no ciclo celular, sendo, portanto, mais sensíveis do que as células normais à interferência na síntese de DNA e mitose. Na verdade, os **antimetabólitos**, uma classe de agentes que são análogos dos folatos, das purinas e das pirimidinas endógenos e que inibem as enzimas de síntese dos nucleotídios, foram alguns dos primeiros fármacos a serem testados como agentes quimioterápicos. No final da década de 1940, Sidney Farber e colaboradores administraram o antifolato **aminopterina** a paciente com leucemia aguda e observaram a ocorrência de remissões temporárias em mais de metade dos pacientes. Em virtude de seu rápido desenvolvimento e divisão, acredita-se também que as células cancerosas sejam mais sensíveis do que as células normais ao efeito de agentes que produzem lesão do DNA. Também no final da década de 1940, as **mostardas nitrogenadas** — que, após exposições acidentais durante a guerra, haviam causado supressão da medula óssea — foram testadas em pacientes com linfoma e leucemia, induzindo remissões. Estes e outros achados levaram ao desenvolvimento de múltiplas classes de agentes antineoplásicos destinados a interferir nas unidades formadoras na síntese do DNA e mitose, ou a produzir lesão do DNA e instabilidade cromossômica, promovendo, portanto, a citotoxicidade e a morte celular programada (**apoptose**). Infelizmente, a janela terapêutica desses fármacos é estreita, visto que as células normais em tecidos como o trato gastrintestinal e a medula óssea sofrem divisão celular e também são suscetíveis aos efeitos desses agentes. O uso da quimioterapia de combinação com fármacos de diferentes classes ajudou a aumentar a eficácia e, ao mesmo tempo, a minimizar as toxicidades superpostas que limitam a dose dos fármacos; todavia, a capacidade de curar pacientes com a maioria das formas de câncer avançado permanece limitada. Essa eficácia limitada deve-se, em parte, ao desenvolvimento de múltiplos mecanismos de **resistência**, incluindo a incapacidade das células tumorais de sofrer apoptose em resposta a lesão do DNA ou estresse. Além disso, torna-se cada vez mais evidente que populações de **células-tronco cancerosas** podem apresentar baixas taxas de proliferação e outras propriedades que as tornam resistentes à quimioterapia citotóxica.

■ Caso

Um dia, J. L., um estudante de pós-graduação de 23 anos de idade, até então em boa saúde, percebeu a presença de um nódulo de consistência dura no testículo esquerdo enquanto estava tomando banho. Preocupado com esse achado, o médico de J. L. solicitou uma ultra-sonografia, que revelou a existência de uma massa sólida sugestiva de câncer. O testículo foi removido cirurgicamente, e a revisão patológica confirmou o diagnóstico de câncer testicular. Uma radiografia de tórax também revelou vários nódulos pulmonares, que foram considerados como disseminação metastática do câncer. J. L. foi tratado com vários ciclos de quimioterapia de combinação, incluindo bleomicina, etoposídeo e cisplatina. Os nódulos pulmonares desapareceram por completo. Um ano depois, J. L. pôde retomar os estudos, sem nenhum sinal de recidiva do câncer. Entretanto, a cada visita subseqüente de acompanhamento, o médico de J. L. indaga se ele está tendo dificuldade respiratória.

QUESTÕES

- **1.** Qual o alvo molecular de cada um dos fármacos no esquema de quimioterapia de combinação de J. L.?
- **2.** Através de que mecanismos o etoposídeo, a bleomicina e a cisplatina atuam de modo sinérgico contra o câncer testicular de J. L.?
- **3.** Por que o médico de J. L. indaga sobre a ocorrência de dispnéia a cada visita de acompanhamento?
- **4.** Como achados incidentais levaram à descoberta da cisplatina, o fármaco de maior eficácia contra o câncer testicular?

BIOQUÍMICA DA SÍNTESE, ESTABILIDADE E MANUTENÇÃO DO GENOMA

De acordo como dogma central da biologia molecular, o DNA contém toda a informação necessária para codificar macromoléculas celulares — especificamente, a transcrição do DNA em RNA e, a seguir, a tradução do RNA em proteínas. Os antimetabólitos inibem a síntese de nucleotídios, que são as unidades formadoras do DNA e do RNA. A Fig. 37.1A fornece uma visão geral da síntese de nucleotídios, enquanto a Fig. 37.1B mostra as etapas em que alguns dos fármacos discutidos neste capítulo inibem o metabolismo dos nucleotídios.

SÍNTESE DE NUCLEOTÍDIOS

Os nucleotídios, os precursores do DNA e do RNA, incluem os nucleotídios de **purinas** e os nucleotídios de **pirimidinas**. As purinas e as pirimidinas são as bases empregadas para determinar o código químico dentro do DNA e do RNA. A adenina e a guanina são purinas; a citosina, a timina e a uracila são pirimidinas. Os **nucleosídios** são derivados de purinas e pirimidinas conjugadas com ribose ou desoxirribose. Os **nucleotídios** são ésteres monofosfato, difosfato ou trifosfato dos nucleosídios correspondentes. Por exemplo, uma base adenina ligada de modo covalente a um açúcar ribose e a um éster difosfato é denominada **difosfato de adenosina (ADP)**. As diversas bases purinas e pirimidinas, nucleosídios e nucleotídios são apresentados no Quadro 37.1.

A síntese de nucleotídios envolve três conjuntos gerais de reações seqüenciais: (1) a síntese de ribonucleotídios, (2) a redução dos ribonucleotídios a desoxirribonucletídios e (3) a conversão de desoxiuridilato (dUMP) em desoxitimidilato (dTMP) (Fig. 37.2). A síntese de ribonucleotídios difere para as purinas e pirimidinas, de modo que a síntese de cada classe de moléculas é discutida individualmente. Todos os ribonucleotídios são reduzidos a desoxirribonucleotídios por uma única enzima, a **ribonucleotídio redutase**. Os desoxirribonucleotídios gerados

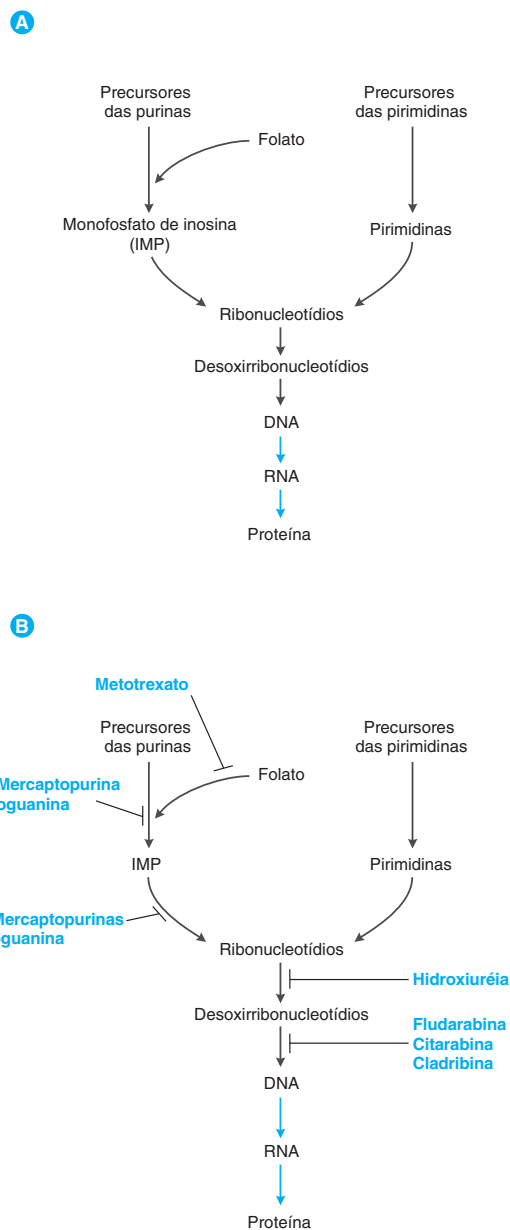
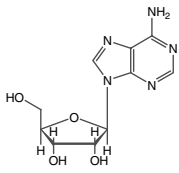
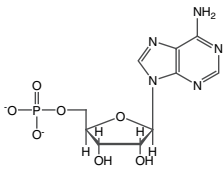
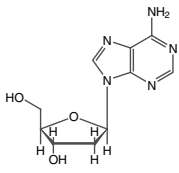
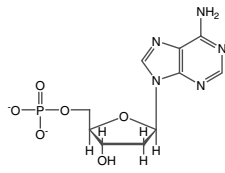
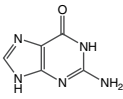
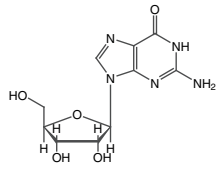
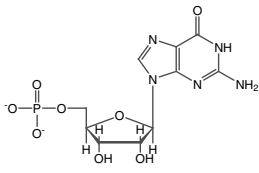
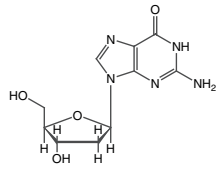
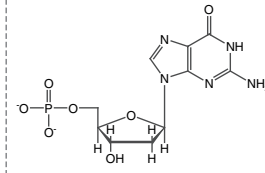
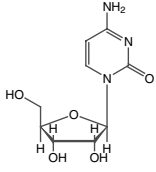
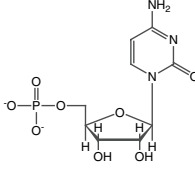
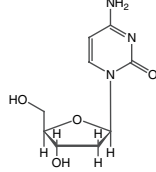
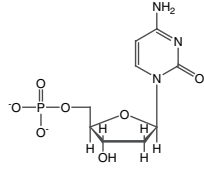
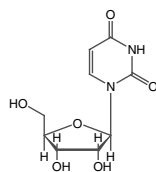
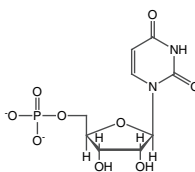
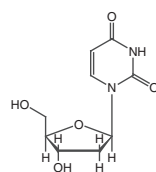
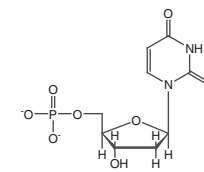
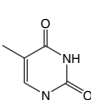
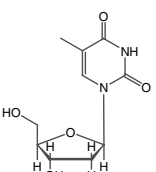
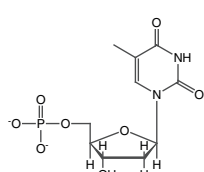



Fig. 37.1 Considerações gerais da biossíntese de nucleotídios *de novo*. **A.** O folato é um co-fator essencial na síntese de monofosfato de inosina (IMP), do qual derivam todos os nucleotídios de purinas. A síntese de pirimidinas não necessita de folato, embora este seja necessário para a metilação do desoxiuridilato (dUMP) a desoxitimidilato (dTMP) (ver Fig. 37.2). Os ribonucleotídios contêm uma das bases purinas ou pirimidinas ligada a fosfato de ribose. A redução subseqüente da ribose na posição 2′ produz desoxirribonucleotídios. Os desoxirribonucleotídios são polimerizados em DNA, enquanto os ribonucleotídios são utilizados na formação do RNA (*não ilustrado*). De acordo com o dogma central da biologia molecular, o código do DNA determina a seqüência do RNA (transcrição), e o RNA é então traduzido em proteína (*setas azuis*). **B.** O metotrexato inibe a diidrofolato redutase (DHFR) e, portanto, impede a utilização do folato na síntese de nucleotídios de purinas e dTMP. A 6-mercaptopurina e a tioguanina inibem a formação de nucleotídios de purinas. A hidroxiuréia inibe a enzima que converte ribonucleotídios em desoxirribonucleotídios. A fludarabina, a citarabina e a cladribina são análogos de purinas e pirimidinas que inibem a síntese de DNA. A 5-fluoruracila inibe a enzima que converte o dUMP em dTMP (*não ilustrado*).

QUADRO 37.1 Derivados das Purinas e Pirimidinas: Bases, Nucleosídios e Nucleotídios

	BASE	RIBONUCLEOSÍDIO	RIBONUCLEOTÍDIO	DESOXIRRIBONUCLEOSÍDIO	DESORRIBONUCLEOTÍDIO
Purinas	Adenina (A)	Adenosina	Adenilato (AMP)	Desoxiadenosina	Desoxiadenilato (dAMP)
	Guanina (G)	Guanosina	Guanilato (GMP)	Desoxiguanosina	Desoxiguanilato (dGMP)
Pirimidinas	Citosina (C)	Citidina	Citidilato (CMP)	Desoxicitidina	Desoxicitidilato (dCMP)
	Uracila (U)	Uridina	Uridilato (UMP)	Desoxiuridina	Desoxiuridilato (dUMP)
	Timina (T)	NENHUM	NENHUM	Desoxitimidina	Desoxitimidilato (dTMP)

a partir de ribonucleotídios e do dUMP são utilizados na síntese de DNA. Como o folato é um co-fator essencial na síntese de ribonucleotídios de purina e dTMP, o metabolismo do folato é discutido separadamente (ver Cap. 31).

Síntese de Ribonucleotídios de Purinas

A **adenina** e a **guanina**, as bases purinas apresentadas no Quadro 37.1, são sintetizadas como componentes de ribonucleotídios (para a síntese de RNA) e de desoxirribonucleotídios (para a síntese de DNA). Os derivados da adenina e da guanina, que incluem o ATP, o GTP, o cAMP e o cGMP, também são utilizados para armazenamento de energia e sinalização celular. A síntese de purinas começa com a montagem do **inosinato** (IMP) a partir de um fosfato de ribose, componentes derivados dos aminoácidos glicina, aspartato e glutamina e transferências de um carbono catalisadas pelo **tetraidrofolato** (THF), conforme indicado na Fig. 37.2. Devido ao papel central do THF na síntese de purinas, uma importante estratégia quimioterápica consiste em reduzir a quantidade disponível de THF para a célula, inibindo, assim, a síntese de purinas.

A Fig. 37.3 mostra o papel central desempenhado pelo IMP na síntese de purinas. O IMP pode ser aminado a AMP ou oxidado a GMP. Por sua vez, o AMP e o GMP podem ser convertidos em ATP e GTP, respectivamente, e, em seguida, incorporados ao RNA ou reduzidos a dAMP ou dGMP, respectivamente, conforme descrito adiante.

As bases, os nucleosídios e os nucleotídios de purinas sofrem rápida interconversão através de múltiplas enzimas presentes no interior da célula. Em uma dessas reações, a enzima **adenosina desaminase** (ADA) catalisa a conversão irreversível da adenosina ou 2′-desoxiadenosina em inosina ou 2′-desoxiinosina, respectivamente. A inibição da ADA faz com que as reservas intracelulares de adenosina e de 2′-desoxiadenosina ultrapassem as das outras purinas, resultando, por fim, em efeitos metabólicos que são tóxicos para a célula (ver discussão da pentostatina, adiante).

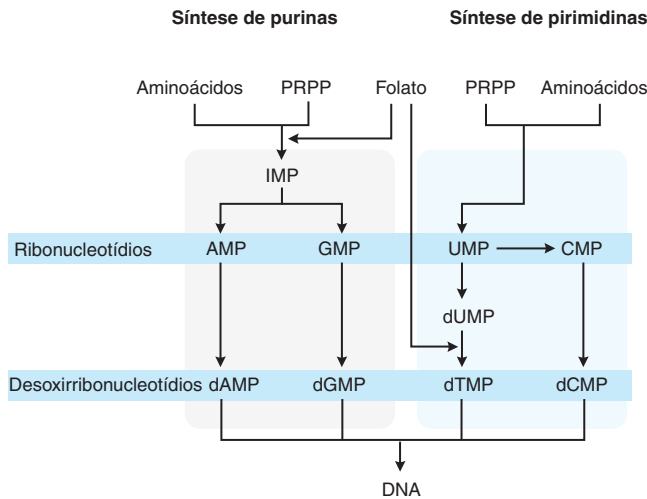



Fig. 37.2 Síntese de nucleotídios. A síntese de purinas **(à esquerda)** começa com a formação de monofosfato de inosina (IMP) a partir de aminoácidos, fosforribosilpirofosfato (PRPP) e folato. O IMP sofre aminação a adenilato (AMP) ou oxidação a guanilato (GMP). Os ribonucleotídios AMP e GMP são reduzidos, com formação dos desoxirribonucleotídios, o monofosfato de desoxiadenosina (dAMP) e o monofosfato de desoxiguanosina (dGMP), respectivamente. (A conversão de ribonucleotídios em desoxirribonucleotídios ocorre, na verdade, em nível dos difosfatos e trifosfatos correspondentes, como, por exemplo, ADP → dADP e ATP → dATP.) A síntese de pirimidina **(à direita)** começa com a formação do orotato a partir do aspartato e carbamoil fosfato (ver Fig. 37.4). O orotato é ribosilado e descarboxilado a uridilato (UMP); a aminação do UMP produz o citidilato (CMP). (A conversão do UMP em CMP ocorre, na verdade, em nível dos trifosfatos correspondentes, isto é, UTP → CTP.) Os ribonucleotídios UMP e CMP são reduzidos para formar os desoxirribonucleotídios, o monofosfato de desoxiuridina (dUMP) e o monofosfato de desoxicitidina (dCMP). O dUMP é convertido em monofosfato de desoxitimidina (dTMP), numa reação que depende do folato. Em nível dos trifosfatos correspondentes (*não indicados*), os desoxirribonucleotídios são incorporados ao DNA, enquanto os ribonucleotídios são incorporados ao RNA (*não indicado*). Observe o papel central do folato como co-fator essencial na síntese de nucleotídios de purina e dTMP.

Síntese de Ribonucleotídios de Pirimidinas

Os ribonucleotídios de pirimidinas são sintetizados de acordo com a via metabólica ilustrada na Fig. 37.4. O anel pirimidínico básico, orotato, é formado a partir de carbamoil fosfato e aspartato. A seguir, o orotato reage com um fosfato de ribose; o produto de descarboxilação dessa reação produz **uridilato** (UMP). A exemplo do IMP na síntese de purinas, o UMP desempenha um papel central na síntese de pirimidinas. O próprio UMP é um componente nucleotídio do RNA e também o precursor comum dos componentes do RNA e DNA, ou seja, o citidilato (CMP), o desoxicitidilato (dCMP) e o desoxitimidilato (dTMP). O CTP é formado pela aminação do UTP.

Redução dos Ribonucleotídios e Síntese de Timidilato

Os ribonucleotídios ATP, GTP, UTP e CTP, que são necessários para a síntese de RNA, são organizados em um molde de DNA e ligados para formar o RNA. Alternativamente, os ribonucleotídios podem ser reduzidos na posição 2′ da ribose, formando os desoxirribonucleotídios dATP, dGTP, dUTP e dCTP. A conversão dos ribonucleotídios em desoxirribonucleotídios é catalisada pela enzima **ribonucleotídio redutase**. (Na realidade, a ribonucleotídio redutase utiliza, como substratos, as formas de difosfato dos quatro ribonucleotídios, produzindo dADP, dGDP, dUDP e dCDP; entretanto, os nucleotídios podem sofrer rápida interconversão entre suas formas de monofosfato, difosfato e trifosfato.)

Nas Figs. 37. 2 a 37.4, observe que a ribonucleotídio redutase catalisa a formação dos precursores do DNA — dATP, dGTP e dCTP. Entretanto, o precursor do DNA dTTP não é sintetizado diretamente pela ribonucleotídio redutase. Com efeito, o dUMP precisa ser modificado para formar o dTMP. Conforme observado no Quadro 37.1, o dTMP é o produto de metilação do dUMP. A metilação de dUMP a dTMP é catalisada pela **timidilato sintase**, numa reação em que o metilenotetraidrofolato (MTHF) atua como doador do grupo metila (Fig. 37.4). Quando o MTHF doa o seu grupo metila, é oxidado a diidrofolato (DHF). O DHF deve ser reduzido a THF pela **diidrofolato redutase** (DHFR) e, a seguir, convertido em MTHF para atuar como co-fator em outro ciclo de síntese de dTMP. A inibição da DHFR impede a regeneração do tetraidrofolato e, portanto, inibe a conversão de dUMP em dTMP, resultando finalmente em níveis celulares insuficientes de dTMP para a replicação do DNA.

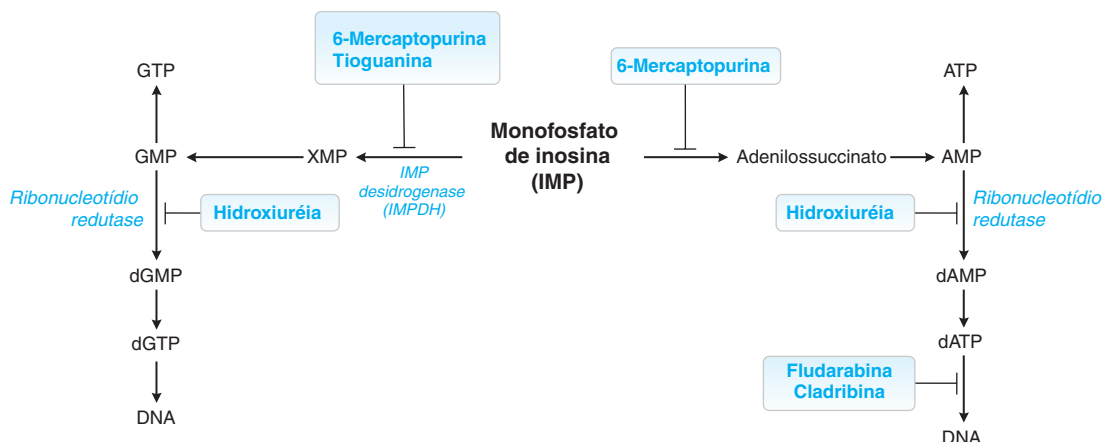



Fig. 37.3 Detalhes da síntese de purinas. O inosinato, ou IMP, ocupa uma posição central na síntese de nucleotídios de purina. O IMP é oxidado pela IMP desidrogenase (IMPDH) a xantilato (XMP), que é convertido em monofosfato de guanosina (GMP). O GMP pode ser incorporado ao DNA ou ao RNA na forma de trifosfato de desoxiguanosina (dGTP) ou trifosfato de guanosina (GTP), respectivamente. Alternativamente, o IMP pode sofrer aminação a monofosfato de adenosina (AMP) através de um intermediário adenilossuccinato. O AMP pode ser incorporado ao DNA ou ao RNA na forma de trifosfato de desoxiadenosina (dATP) ou trifosfato de adenosina (ATP), respectivamente. A 6-mercaptopurina e a tioguanina inibem a IMPDH e, portanto, interrompem a síntese de GMP. A 6-mercaptopurina também inibe a conversão do IMP em adenilossuccinato e, portanto, interrompe a síntese de AMP. A hidroxiuréia inibe a ribonucleotídio redutase e, dessa maneira, inibe a formação dos desoxirribonucleotídios necessários para a síntese de DNA. A fludarabina e a cladribina são análogos da adenosina halogenados que inibem a síntese de DNA.

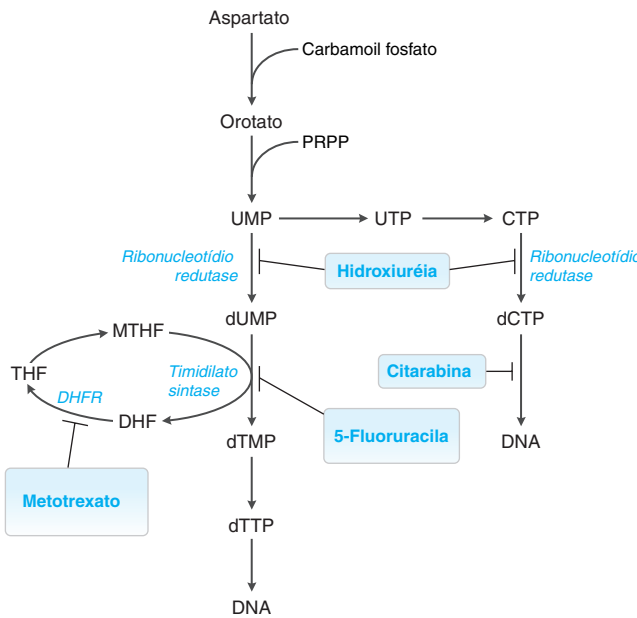



Fig. 37.4 Detalhes da síntese de pirimidinas. O aspartato (um aminoácido) e o carbamoil fosfato combinam-se para formar o orotato que, a seguir, combina-se com o fosforribosilpirofosfato (PRPP) para formar uridilato (UMP). O UMP ocupa uma posição central na síntese de nucleotídios de pirimidinas. O UMP pode sofrer fosforilação seqüencial a trifosfato de uridina (UTP). O UTP é incorporado ao RNA (*não indicado*) ou aminado para formar o trifosfato de citidina (CTP). O CTP é incorporado ao RNA (*não indicado*) ou reduzido pela ribonucleotídio redutase ao trifosfato de desoxicitidina (dCTP), que é incorporado ao DNA. Alternativamente, o UMP pode ser reduzido a desoxiuridilato (dUMP). A timidilato sintase converte o dUMP em desoxitimidilato (dTMP), em uma reação que depende do folato. O dTMP é fosforilado a trifosfato de desoxitimidina (dTTP), que é incorporado ao DNA. A hidroxiuréia inibe a formação de desoxirribonucleotídios e, portanto, inibe a síntese de DNA. A citarabina, um análogo da citidina, inibe a incorporação do dCTP ao DNA. A 5-fluoruracila inibe a síntese de dTMP através da inibição da timidilato sintase. O metotrexato inibe a diidrofolato redutase (DHFR), a enzima responsável pela regeneração do tetraidrofolato (THF) a partir da DHF. Ao inibir a DHF redutase, esse fármaco também inibe a formação do metilenotetraidrofolato (MTHF), que é composto de folato necessário para a síntese de dTMP.

SÍNTESE DE ÁCIDOS NUCLÉICOS

Contanto que haja níveis suficientes de nucleotídios disponíveis, tanto o DNA quanto o RNA podem ser sintetizados, e podem ocorrer síntese de proteínas, crescimento celular e divisão celular. Numerosos fármacos, incluindo os antimetabólitos discutidos neste capítulo, são capazes de inibir a síntese de DNA e de RNA. Para evitar qualquer repetição, a discussão detalhada da síntese de DNA e de RNA é fornecida no Cap. 32. Para os propósitos deste capítulo, o leitor deve estar atento para o fato de que *o RNA e o DNA são formados pela polimerização de ribonucleotídios e desoxirribonucleotídios, respectivamente*. Os polímeros de RNA são alongados pela enzima **RNA polimerase**, enquanto o DNA é alongado pela **DNA polimerase**. Embora os antimetabólitos inibam primariamente as enzimas que medeiam a síntese de nucleotídios, alguns antimetabólitos também inibem as DNA e RNA polimerases (ver adiante).

REPARO DO DNA E MANUTENÇÃO DOS CROMOSSOMOS

As mutações e outras lesões do DNA podem ocorrer espontaneamente ou em conseqüência de exposição a agentes químicos ou radiação que provocam lesão do DNA. Existem diversas vias gerais para o reparo dessas lesões, incluindo o **reparo de pareamento incorreto** (RPI) para erros na replicação do DNA, **reparo por excisão de bases** (REB) para pequenas modificações nas bases e quebras de fitas simples, **reparo por excisão de nucleotídios** (REN) para a remoção de complexos volumosos, e **recombinação homóloga** ou **junção terminal não-homóloga** para quebras de fitas duplas (Fig. 37.5). As vias de reparo do DNA são importantes não apenas pelo fato de que podem alterar a eficácia da quimioterapia, mas também pelo fato de que a perda dessas vias freqüentemente contribui para o desenvolvimento de tumores através do comprometimento da

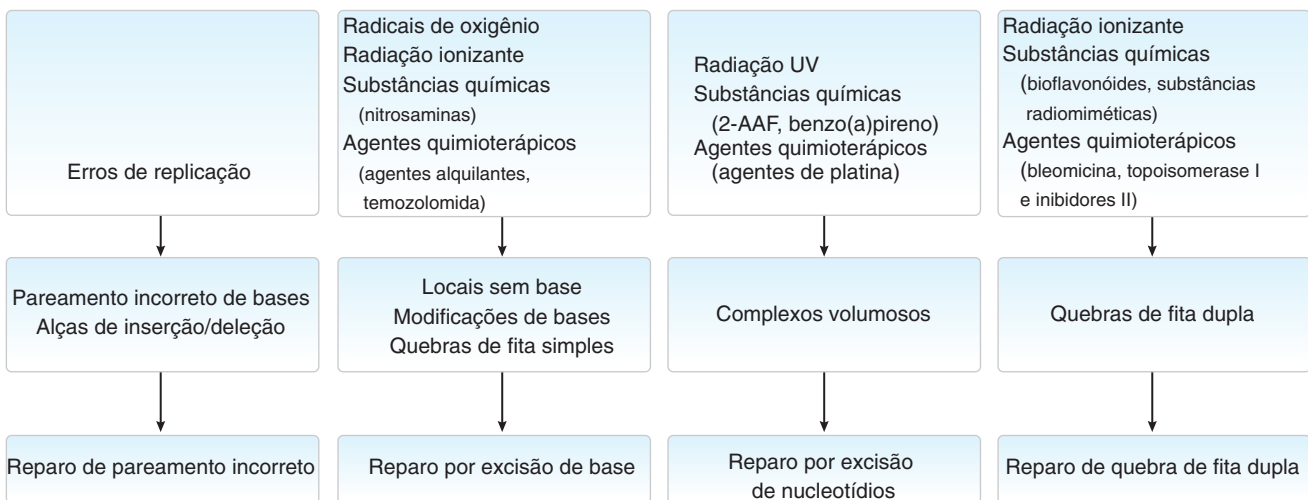



Fig. 37.5 Mecanismos de lesão e de reparo do DNA. Em resposta à lesão do DNA, existem várias vias gerais que medeiam o reparo das lesões do DNA. Tipicamente, os erros de replicação resultam em pareamento incorreto de bases ou alças de inserção/deleção em regiões de repetições microssatélites de DNA; o reparo dessas lesões é efetuado pela via de reparo de pareamento incorreto (RPI). A radiação ionizante, os radicais de oxigênio e diversas substâncias químicas e agentes quimioterápicos podem causar a formação de sítios sem bases, modificações de bases e quebras de fita simples, cujo reparo é efetuado pela via de reparo por excisão de bases (REB). A irradiação UV e certas substâncias químicas e agentes quimioterápicos que modificam o DNA podem levar à formação de complexos volumosos, que são excisados e reparados pela via de reparo por excisão de nucleotídios (NER). A radiação ionizante, as substâncias químicas radiomiméticas, a bleomicina e inibidores da topoisomerase naturais (bioflavonóides) e quimioterápicos (camptotecinas, antraciclinas, epipodofilotoxinas) podem induzir quebras de fita dupla do DNA, que induzem o reparo pela via de reparo de quebra de fita dupla (RQFD).

integridade genômica e facilitação de mutações em oncogenes e em genes supressores tumorais. Em nível cromossômico, tornou-se evidente que os **telômeros**, as seqüências repetidas que recobrem as extremidades dos cromossomos, desempenham um papel importante na manutenção do genoma e na prevenção da fusão de cromossomos. A enzima **telomerase**, que regula o comprimento dos telômeros, está surgindo como componente-chave no processo de imortalização e transformação oncogênica.

Reparo de Pareamento Incorreto

Durante a replicação do DNA, erros como pareamentos incorretos de bases e inserções ou deleções de seqüências repetidas de microssatélites (instabilidade de microssatélites) são reconhecidos e reparados por proteínas do sistema de reparo do pareamento incorreto (RPI). Para pareamentos incorretos de uma única base, o reconhecimento envolve um heterodímero entre a proteína MSH2 e MSH6, ao passo que, para alças de inserção/deleção, a MSH2 pode atuar com MSH6 ou MSH3 (Fig. 37.6). Esses complexos recrutam as proteínas MLH1 e PMS2 (bem como MLH3 para alças de inserção/deleção), que, por sua vez, recrutam exonucleases e componentes do mecanismo de replicação do DNA para excisão e reparo da lesão. As mutações de linhagem germinativa em MLH1, PMS2, MSH2 e MSH6 estão associadas a 70 a 80% dos casos de **câncer de cólon sem polipose hereditário**. Além disso, a **instabilidade de microssatélites**, uma característica essencial de RPI deficiente, é observada em 15 a 25% dos cânceres colorretais esporádicos.

Reparo por Excisão de Bases

As quebras de fita simples (QFS) do DNA, que podem ser provocadas diretamente por radiação ionizante ou indiretamente, devido à excisão enzimática de uma base modificada por uma DNA glicosilase, ativam a enzima **poli(ADP-ribose) polimerase 1 (PARP1)** (Fig. 37.7). No sítio da quebra, a PARP1 transfere grupos de ADP-ribose do NAD para diversas proteínas envolvidas no metabolismo do DNA e da cromatina, incluindo a si própria. A adição covalente de oligômeros de ADP-ribose de carga negativa altera as interações dessas proteínas com o DNA e com outras proteínas. A PARP1 recruta a proteína do REB, a XRCC1; juntamente com a **DNA polimerase β** e a **DNA ligase III**, a XRCC1 facilita o reparo da lesão. A PARP1 também foi implicada no reconhecimento de quebras de fita dupla (QFD) de DNA e no recrutamento da **proteinocinase DNA-dependente** no reparo de QFD (ver adiante), bem como em vias de morte celular, modificação da estrutura da cromatina, regulação da transcrição e função do aparelho mitótico.

Fig. 37.6 Via de reparo de pareamento incorreto. Erros de replicação podem resultar em pareamento incorreto de bases ou alças de inserção/deleção em regiões repetidas de microssatélites, em conseqüência de pareamento de bases complementares intrafita. Os pareamentos incorretos de uma única base são reconhecidos por um heterodímero MSH2/MSH6, enquanto as alças de inserção/deleção são reconhecidas pelo heterodímero MSH2/MSH3 ou MSH2/MSH6. A seguir, são recrutados componentes adicionais do mecanismo de reparo de pareamento incorreto, incluindo MLH1/PMS2 para pareamentos incorretos de uma única base ou MLH1/PMS2 ou MLH1/MLH3 para alças de inserção/deleção. Subseqüentemente, ocorre recrutamento de exonucleases e componentes do mecanismo de replicação do DNA para excisão e reparo das lesões.

Fig. 37.7 Via de reparo por excisão de bases. A enzima poli (ADP-ribose) polimerase 1 (PARP1) é recrutada para sítios de quebra de fita única em decorrência de radiação ionizante ou excisão por lesão de bases. A PARP1 poli-ADP ribosila (ADPr) uma variedade de alvos no local de lesão, incluindo ele próprio e histonas. As proteínas ADPr-modificadas recrutam então proteínas adicionais, como XRCC1, que, por sua vez, recrutam a DNA polimerase β e a DNA ligase III para reparo da lesão.

Reparo por Excisão de Nucleotídios

Em resposta à formação de complexos volumosos que deformam a dupla hélice do DNA, como aqueles induzidos por irradiação ultravioleta e agentes quimioterápicos que causam lesão do DNA, um conjunto complexo de proteínas reconhece a lesão e inicia o seu reparo através de um processo denominado **reparo por excisão de nucleotídios** (REN). O reparo envolve a abertura local da dupla hélice em torno do local de lesão, a incisão da fita lesada em ambos os lados da lesão, a excisão do oligonucleotídio contendo a lesão e, por fim, a síntese de reparo do DNA e ligação. As proteínas envolvidas nesse processo foram identificadas, e seus nomes derivam das síndromes clínicas **xerodermia pigmentosa** e **síndrome de Cockayne**, que são distúrbios de fotossensibilidade raros que exibem defeitos no reparo por excisão de nucleotídios.

Reparo de Quebras de Fita Dupla

Em resposta a uma quebra de fita dupla, a ativação da cinase da ataxia telangiectasia mutante (ATM) resulta na geração da histona fosforilada gama-H2AX no local da quebra. Juntamente com a proteína MDC1, a gama-H2AX recruta para o lócus de lesão do DNA um complexo (MRN) contendo as proteínas Mre11, Rad50 e gene 1 da síndrome de quebra de Nijmegen (NBS1) (Fig. 37.8). O produto do gene de suscetibilidade do câncer de mama e ovariano, **BRCA1**, também é fosforilado pelas cinases ATM, ATR e CHK2 em resposta à quebra de fita dupla, e os BRCA1, RAD51 e **BRCA2** fosforilados também são recrutados para o local da quebra. O reparo subseqüente é mediado por **recombinação homóloga**, com formação e resolução de uma junção Holliday (Fig. 37.8), ou por **junção terminal não-homóloga** (JTNH), em que a proteinocinase DNA-dependente e um complexo de proteínas, incluindo XRCC4, catalisam processos nucleolíticos que permitem a junção terminal pela DNA ligase IV. O reparo do DNA efetuado por recombinação homóloga é mais acurado do que aquele mediado por junção terminal não-homóloga.

Biologia do Telômero

Os telômeros humanos consistem na seqüência de repetições simples de TTAGGG. Essas repetições assumem uma forma e são dobradas e ligadas por um complexo de proteínas que compõem uma estrutura singular, denominada "alça t" (Fig. 37.9). Na estrutura da alça t, uma longa projeção de fita simples na extremidade 3′ do DNA invade o componente de DNA de fita dupla proximal; esse processo é facilitado pela TRF1, pela TRF2 e por outros fatores protéicos. Acredita-se que a alça t e seu complexo associado de proteínas desempenham um importante papel na cobertura e proteção da extremidade do cromossomo, bem como na proteção dos telômeros contra o reconhecimento pelo mecanismo de controle de lesão do DNA.

Como a DNA polimerase é incapaz de replicar por completo as extremidades de cromossomos lineares, ocorre encurtamento dos telômeros a cada divisão nas células normais. O encurtamento dos telômeros resulta finalmente em ruptura dos *caps* teloméricos, ativação de um ponto de controle de lesão do DNA e em um estado de parada do ciclo denominado **senescência celular** (Fig. 37.10). Quando as células são capazes de transpor esse controle através de inativação da **proteína supressora tumoral p53**, que normalmente regula a parada do ciclo celular ou a apoptose em resposta à lesão do DNA, observa-se a ocorrência de fusões cromossômicas. Acredita-se que o encurtamen-

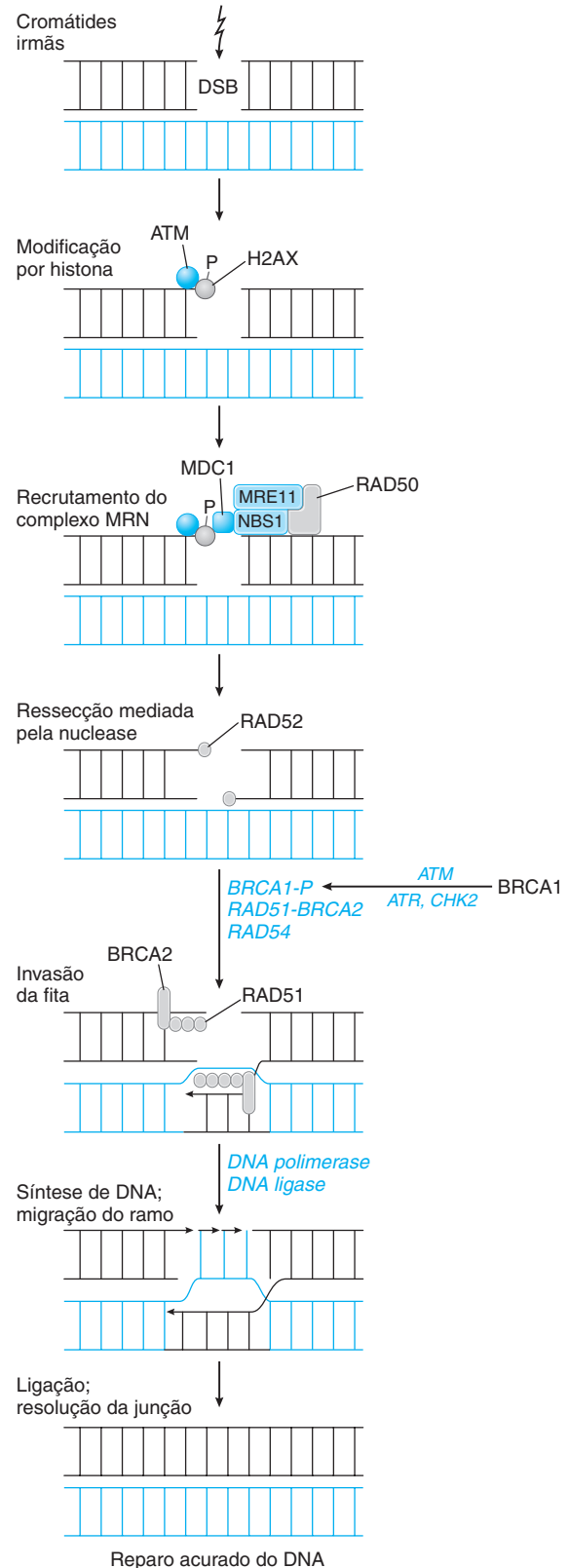



Fig. 37.8 Via de reparo de quebra de fita dupla. A cinase da ataxia telangiectasia mutante (ATM) reconhece sítios de ruptura de DNA de fita dupla e liga-se a eles. Com a sua ativação, a ATM cinase marca o sítio, gerando a histona fosforilada gama-H2AX. A gama-H2AX e a proteína MDC1 recrutam o complexo Mre11/Rad50/gene 1 da síndrome de quebra Nijmegen (NBS1) (MRN) para o local de lesão. Após o recrutamento de RAD52 e a atuação de nucleases que medeiam a ressecção do DNA, o BRCA1 é recrutado para o local e fosforilado pelas ATM, ATR e CHK2 cinases. Juntamente com RAD51 e BRCA2, o BRCA1 fosforilado facilita o reparo da quebra de fita dupla por recombinação homóloga (*ilustrada na figura*) ou por junção terminal não-homóloga (*JTNH; não ilustrada*).

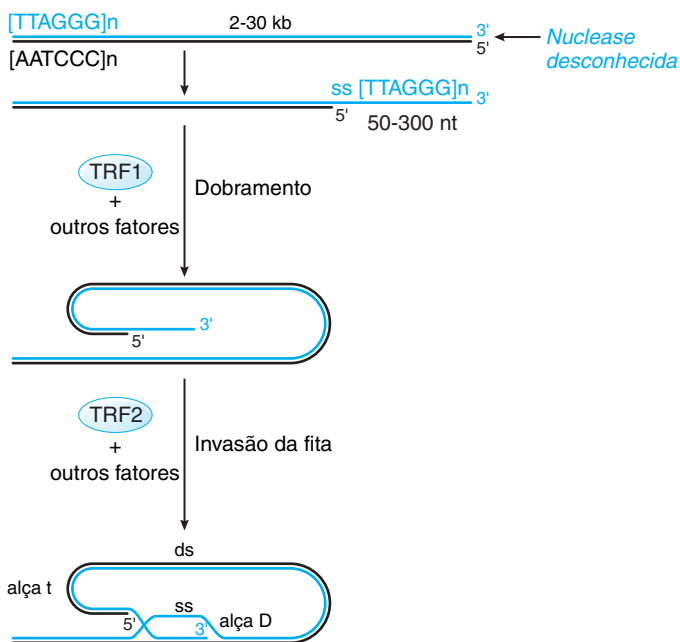



Fig. 37.9 Estrutura do telômero. Os telômeros humanos têm 2 a 30 quilobases (kb) de comprimento e consistem em repetições de seqüência simples TTAGGG. Ocorre geração de uma projeção de fita simples 3′-terminal de 50 a 300 nucleotídios (nt) por uma nuclease ainda não identificada. As proteínas de ligação do telômero TRF1, TRF2 e outros fatores facilitam o dobramento e a invasão proximal do DNA telomérico de fita dupla pela projeção de fita simples, produzindo uma estrutura estável de "alça t". Essa estrutura desempenha um importante papel no revestimento e na proteção das extremidades dos cromossomos.

to progressivo dos telômeros com o envelhecimento promova instabilidade genômica e contribua para a oncogênese. Todavia, as células também continuam morrendo nessas condições. A ativação da enzima **telomerase**, uma transcriptase reversa que utiliza um molde de RNA para sintetizar repetições de TTAGGG, permite que a célula restaure o comprimento dos telômeros e sofra divisão indefinidamente. Observa-se a ativação da telomerase em células normais da linhagem germinativa e em algumas populações de células-tronco, e foi constatado que ela mantém a presença da projeção 3′ nas células normais. O processo de imortalização associado à ativação da telomerase também é essencial para a formação e manutenção de tumores. Em uma minoria de tumores, verifica-se a ativação de uma via alternativa de alongamento dos telômeros (ALT, *alternative lengthening of telomeres*).

MICROTÚBULOS E MITOSES

Após a replicação de seu DNA, a célula está preparada para sofrer mitose. Nesse processo, uma única célula divide-se, produzindo duas células-filhas idênticas. As transições da replicação do DNA (fase S) do ciclo celular para a fase G2 e, a seguir, para a mitose (fase M) são complexas e dependem da ação coordenada de várias das denominadas **cinases ciclina-dependentes** (CDK; ver Cap. 31). Muitas células cancerosas exibem uma desregulação do tempo do ciclo celular. O controle bioquímico das transições do ciclo celular entre a replicação do DNA e o início da mitose constitui uma área ativa de pesquisa do câncer; espera-se que, num futuro próximo, as ciclinas possam tornar-se alvos farmacológicos da quimioterapia antineoplásica. Entretanto, no momento atual, os microtúbulos constituem as únicas estruturas farmacologicamente relevantes que atuam como alvos na mitose.

	Duplicação precoce da população	Duplicação tardia da população	Senescência	Crise	Imortalização
Telômeros	Longos	Médios	Curtos	Curtos	Longos
Proliferação	Sim	Sim	Não	Sim	Sim
Morte celular	Não	Não	Não	Sim	Não

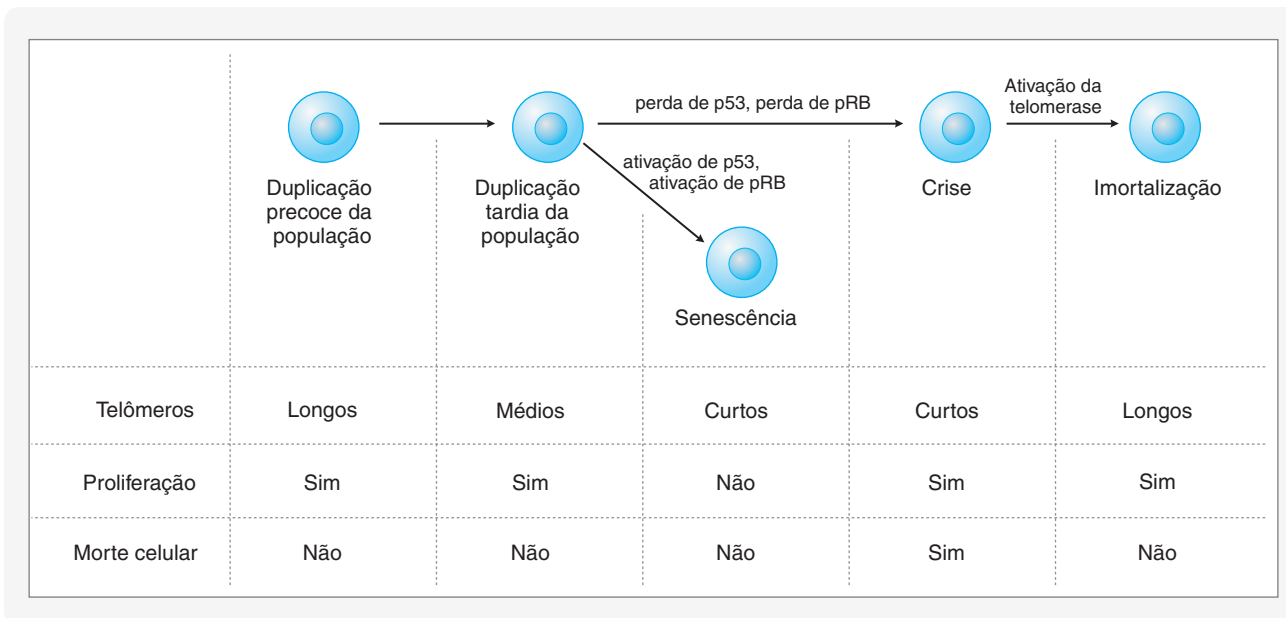



Fig. 37.10 Manutenção do cromossomo e sua relação com a imortalização. À medida que as células primárias sofrem sucessivas duplicações de sua população, os telômeros encurtam-se progressivamente, devido à incapacidade da DNA polimerase de replicar as extremidades dos cromossomos lineares. Por fim, um ponto de controle é desencadeado, mediado pelas proteínas p53 e pRB, resultando em um estado de parada de crescimento, denominado *senescência celular.* A senescência pode ser transposta pela inativação de p53 e pRB; todavia, em última análise, os telômeros criticamente curtos induzem as células a entrar em um estado denominado *crise* e a morrer. A ativação da telomerase permite que a célula mantenha um telômero de comprimento adequado e sofra divisão indefinidamente, resultando em sua imortalização. Notavelmente, a expressão exógena da telomerase isoladamente em células primárias é suficiente para que essas células transponham a senescência celular e se tornem imortalizadas.

Os **microtúbulos** são fibras cilíndricas e ocas, compostas de polímeros de tubulina, uma proteína heterodimérica que consiste em subunidades de **α-tubulina** e **β-tubulina** (Fig. 37.11). A α-tubulina e a β-tubulina são codificadas por genes separados, que apresentam estruturas tridimensionais semelhantes. Tanto a α-tubulina quanto a β-tubulina ligam-se ao GTP; além disso, a β-tubulina (mas não a α-tubulina) pode hidrolisar o GTP a GDP. Os microtúbulos originam-se de um centro organizador central de microtúbulos (o centrossomo, que inclui dois centríolos e proteínas associadas), onde a **γ-tubulina** (uma proteína com homologia com a α-tubulina e a β-tubulina) efetua a nucleação da polimerização da tubulina. Os microtúbulos nascentes organizam-se em protofilamentos, que consistem em polímeros longitudinais de subunidades de tubulina. Cada protofilamento interage lateralmente com dois outros protofilamentos, formando um tubo de centro oco, de 24 nm de diâmetro, que consiste em 13 protofilamentos de disposição concêntrica. *Como a tubulina é um heterodímero, esse tubo possui assimetria inerente;* a extremidade de um microtúbulo mais próximo do centrossomo é delimitada por uma α-tubulina e denominada extremidade (–) ("menos"), enquanto a extremidade de um microtúbulo que se estende a partir do centrossomo é delimitada por uma β-tubulina e denominada extremidade (+) ("mais") (Fig. 37.11). As unidades de tubulina são adicionadas em diferentes taxas às extremidades (–) e (+); a extremidade (+) cresce (com a adição de tubulina) duas vezes mais rapidamente do que a extremidade (–).

Os microtúbulos não são estruturas estáticas. Na verdade, possuem uma propriedade inerente, conhecida como **instabilidade dinâmica** (Fig. 37.12). São adicionados heterodímeros de tubulina à extremidade do microtúbulo, com ligação do GTP a ambas as subunidades de α-tubulina e β-tubulina. À medida que o microtúbulo cresce, a β-tubulina de cada heterodímero de tubulina hidrolisa o GTP a GDP. A hidrólise do GTP a GDP introduz uma mudança de conformação na tubulina, que desestabiliza o microtúbulo. O mecanismo exato dessa desestabilização não é conhecido, mas pode estar relacionado com uma redução na força das interações laterais dos protofilamentos ou a um aumento na tendência dos protofilamentos a "curvar-se", distanciando-se do microtúbulo reto.

Por conseguinte, a estabilidade do microtúbulo é determinada pela taxa de polimerização do microtúbulo em relação à taxa de hidrólise do GTP pela β-tubulina. Quando um microtúbulo polimeriza a tubulina mais rapidamente do que a hidrólise do GTP a GDP pela β-tubulina, observa-se, então, um *cap* de β-tubulina ligada ao GTP na extremidade (+) do microtúbulo, no estado de equilíbrio dinâmico. Esse *cap* de GTP proporciona estabilidade à estrutura do microtúbulo, permitindo uma maior polimerização do microtúbulo. Por outro lado, se a polimerização da tubulina procede mais lentamente do que a hidrólise do GTP a GDP pela β-tubulina, a extremidade (+) do microtúbulo é enriquecida com β-tubulina ligada a GDP no estado de equilíbrio dinâmico. Essa conformação de tubulina ligada ao GDP é instável e induz uma rápida despolimerização do microtúbulo. A capacidade rápida de montagem e desmontagem dos microtúbulos é importante para suas numerosas funções fisiológicas. Os agentes farmacológicos podem interromper a função dos microtúbulos, impedindo a montagem da tubulina em microtúbulos ou estabilizando os microtúbulos já existentes (e, dessa maneira, impedindo a sua desmontagem).

Os microtúbulos possuem funções fisiológicas importantes na mitose, no trânsito de proteínas intracelulares, no movimento vesicular e na estrutura e forma das células. A mitose é a função fisiológica que serve de alvo para agentes farmacológicos; entretanto, as outras funções fisiológicas fornecem uma previsão de muitos dos efeitos adversos dos fármacos que interrompem a função dos microtúbulos.

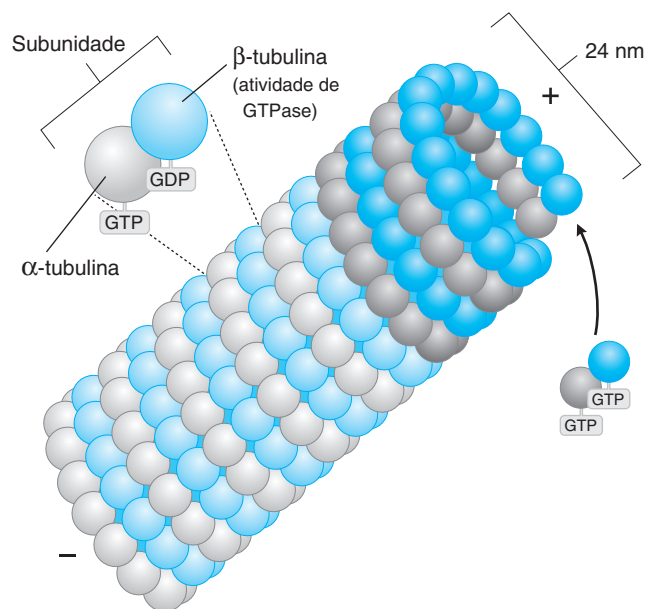



Fig. 37.11 Estrutura do microtúbulo. Os microtúbulos são túbulos cilíndricos ocos que se polimerizam a partir de subunidades de tubulina. Cada subunidade de tubulina é um heterodímero composto de α-tubulina (*na cor cinza*) e β-tubulina (*na cor azul*). Tanto a α-tubulina quanto a β-tubulina ligam-se ao GTP (*tonalidade escura de cinza e azul*); a β-tubulina hidrolisa o GTP a GDP após a adição da subunidade de tubulina à extremidade de um microtúbulo (*tonalidade mais clara de cinza e azul*). Os microtúbulos são estruturas dinâmicas que crescem e se encurtam no sentido longitudinal; os tubos cilíndricos são compostos de 13 subunidades de disposição concêntrica, resultando em um diâmetro de 24 nm. Observe que os microtúbulos possuem uma assimetria estrutural inerente. Uma das extremidades do microtúbulo é limitada pela α-tubulina e denominada extremidade (–) ("menos"); a extremidade oposta é limitada pela β-tubulina e denominada extremidade (+) ("mais").

Convém lembrar que os microtúbulos se formam a partir de centrossomos, que consistem em centríolos e outras proteínas associadas. Na mitose, os dois centrossomos alinham-se nas extremidades opostas da célula. Os microtúbulos são extremamente dinâmicos durante a fase M; crescem e encurtam-se durante a fase M, numa taxa muito maior do que durante as outras fases do ciclo celular. Esse aumento na instabilidade dinâmica durante a fase M permite a localização e a fixação dos microtúbulos aos cromossomos. Os microtúbulos que surgem a partir de cada centrossomo ligam-se a cinetócoros, que consistem em proteínas que se fixam ao centrômero de um cromossomo. Quando o cinetócoro de cada cromossomo fixa-se a um micrótubulo, as proteínas associadas ao microtúbulo atuam como motores, alinhando os cromossomos ligados aos cinetócoros no equador da célula (definido como o ponto médio entre os dois centrossomos). Quando cada cromossomo está alinhado no equador, os microtúbulos encurtam-se, separando um par diplóide de cromossomos em cada metade da célula. Por fim, ocorre a citocinese (isto é, a divisão do citoplasma), com formação de duas células filhas. Embora numerosas outras proteínas estejam envolvidas na regulação da mitose, os microtúbulos desempenham um papel crítico no processo. A ruptura na função dos microtúbulos congela as células na fase M, levando finalmente à ativação da morte celular programada (apoptose).

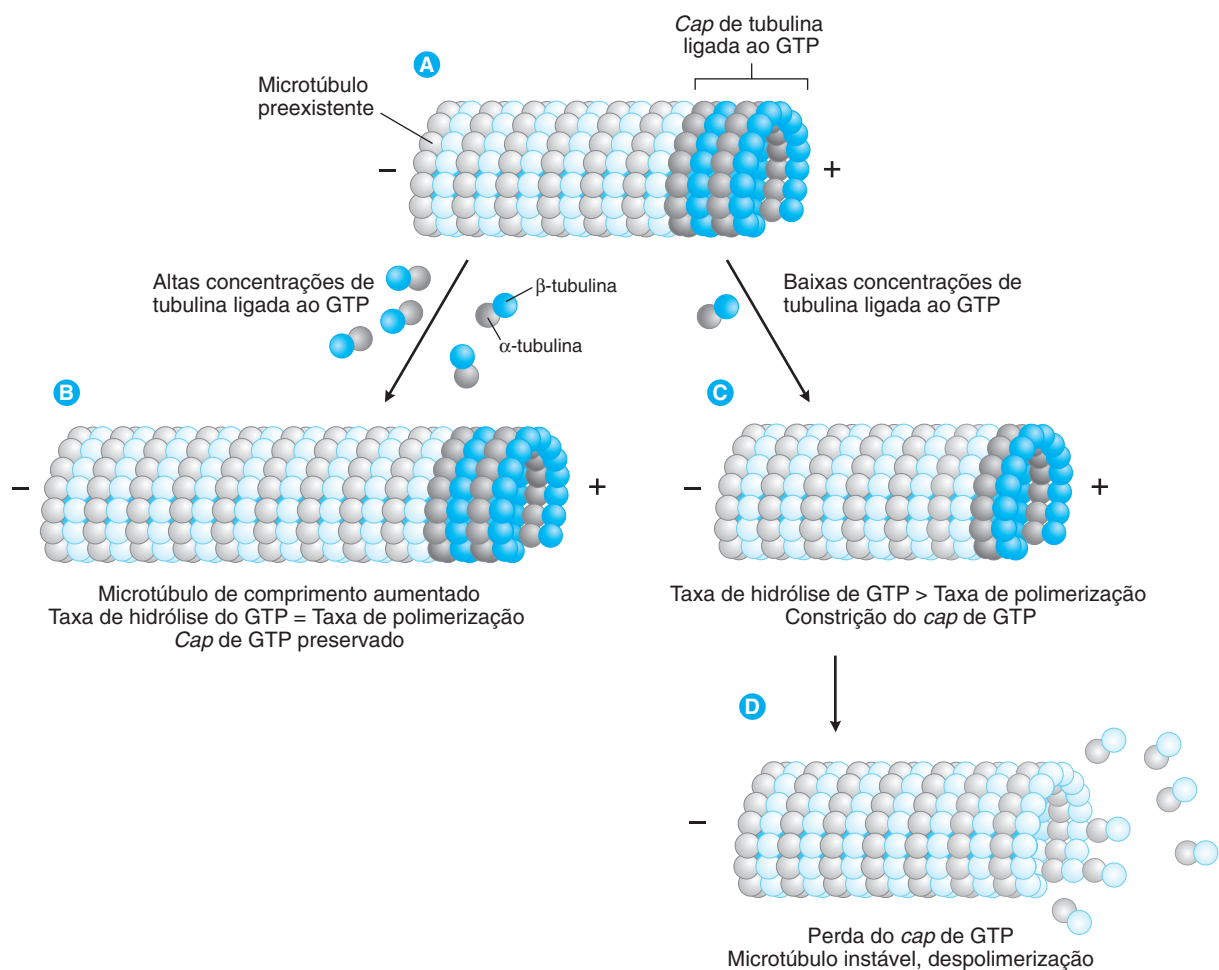



Fig. 37.12 Instabilidade dinâmica dos microtúbulos. A. Um microtúbulo preexistente caracteriza-se por subunidades de tubulina que hidrolisaram predominantemente o GTP da β-tubulina a GDP (*cinza-claro e azul-claro*). Todavia, as subunidades de β-tubulina que foram recentemente adicionadas ao microtúbulo ainda não hidrolisaram o GTP (*cinza-escuro e azul-escuro*). As subunidades de tubulina ligadas ao GTP formam um *cap* de tubulina ligado ao GTP na extremidade (+) do microtúbulo. **B.** Na presença de uma alta concentração de subunidades de tubulina livres ligadas ao GTP, ocorre adição de nova tubulina ligada ao GTP à extremidade (+) do microtúbulo, numa taxa igual ou superior à taxa de hidrólise do GTP pela β-tubulina. A manutenção de um *cap* de tubulina ligada ao GTP resulta em um microtúbulo estável. **C.** Na presença de baixa concentração de subunidades de tubulina livre ligadas ao GTP, ocorre adição de nova tubulina ligada ao GTP à extremidade (+) do microtúbulo, numa taxa inferior à taxa de hidrólise do GTP pela β-tubulina. Isso resulta em constrição do *cap* de tubulina ligada ao GTP. **D.** O microtúbulo que carece de *cap* de tubulina ligada ao GTP é instável e sofre despolimerização.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

A quimioterapia antineoplásica tradicional pode ser subdividida em diversas classes de agentes. Os antimetabólitos são compostos que inibem as enzimas envolvidas na síntese e no metabolismo de nucleotídios ou que se incorporam como análogos ao DNA, resultando em terminação da cadeia ou quebras de fitas. Esses fármacos atuam primariamente durante a fase S do ciclo celular, quando está ocorrendo replicação do DNA nas células. Outra grande classe de agentes, que provoca citotoxicidade através de modificação na estrutura do DNA e produção de lesão do DNA, inclui os agentes alquilantes, os compostos de platina, a bleomicina e os inibidores da topoisomerase. Esses fármacos exercem seus efeitos em diversas fases do ciclo celular. A última categoria de agentes inibe a montagem ou a despolarização dos microtúbulos, rompendo o fuso mitótico e interferindo na mitose.

Uracila

5-Fluoruracila (5-FU)

Fig. 37.13 Estruturas da uracila e da 5-fluoruracila. Observe a semelhança estrutural entre a uracila e a 5-fluoruracila (5-FU). A uracila é a base no dUMP, o substrato endógeno da timidilato sintase (ver Fig. 37.4), e a 5-FU é metabolizada a FdUMP, um inibidor irreversível da timidilato sintase.

INIBIDORES DA TIMIDILATO SINTASE

O timidilato (dTMP) é sintetizado através de metilação do 2′-desoxiuridilato (dUMP). Essa reação, que é catalisada pela timidilato sintase, necessita de MTHF como co-fator (Fig. 37.4). A **5-fluoruracila** (5-FU; Fig. 37.13) inibe a síntese do DNA, interferindo primariamente na biossíntese do timidilato. A 5-FU é inicialmente convertida em 5-fluoro-2′-desoxiuridilato (FdUMP) pelas mesmas vias que convertem a uracila em dUMP. A seguir, o FdUMP inibe a **timidilato sintase** através

da formação, juntamente com MTHF, de um complexo enzima–substrato–co-fator ternário covalente e estável. As células privadas de dTMP por um período suficiente sofrem a denominada "morte por falta de timina". A 5-FU também pode ser metabolizada a trifosfato de floxuridina (FUTP), que pode ser incorporado ao mRNA em lugar do uridilato, podendo interferir, assim, no processamento do RNA. A inibição da timidilato sintase pelo FdUMP ou a interferência no processamento do RNA pelo FUTP ou uma combinação de ambos os mecanismos podem explicar o efeito tóxico da 5-FU sobre as células. Todavia, evidências recentes demonstram que certos congêneres da 5-FU, que inibem a timidilato sintase, mas que não se incorporam ao RNA, possuem eficácia antitumoral semelhante à da 5-FU. Esse achado aponta a inibição da timidilato sintase como mecanismo dominante de ação da 5-FU.

A 5-FU é utilizada como agente antineoplásico, particularmente no tratamento de carcinomas de mama e do trato gastrintestinal. A 5-FU também tem sido utilizada no tratamento tópico de ceratoses pré-malignas da pele ou de múltiplos carcinomas de células basais superficiais. Como a 5-FU provoca depleção de timidilato nas células normais, bem como nas células cancerosas, esse fármaco é altamente tóxico e deve ser utilizado com cautela.

A **capecitabina** é um pró-fármaco da 5-FU disponível por via oral. A capecitabina é absorvida pela mucosa gastrintestinal e convertida em 5-FU através de uma série de três reações enzimáticas. A capecitabina foi aprovada para o tratamento do câncer colorretal metastático e como terapia de segunda linha no câncer de mama metastático. Os estudos clínicos demonstraram ser a eficácia da capecitabina oral semelhante à da 5-FU por via intravenosa.

A elucidação do mecanismo de ação da 5-FU levou ao uso de uma combinação de **5-FU/ácido folínico** (leucovorina) como quimioterapia de primeira linha para o câncer colorretal. Como a 5-FU inibe a timidilato sintase através da formação de um complexo ternário envolvendo a enzima (timidilato sintase), o substrato (5-FdUMP) e o co-fator MTHF, foi aventada a hipótese de que um aumento nos níveis de MTHF poderia potencializar a atividade da 5-FU. Os estudos clínicos realizados comprovaram que essa hipótese era correta, mostrando que a eficácia do esquema de combinação é superior à da 5-FU administrada como único medicamento. Trata-se de um exemplo importante do uso do conhecimento dos mecanismos envolvidos para melhorar a eficiência clínica de um fármaco.

O **pemetrexede** é um análogo do folato que, à semelhança do folato endógeno e do inibidor da diidrofolato redutase (DHFR), o metotrexato (ver Cap. 31), é transportado para o interior das células pelo carreador de folato reduzido e poliglutamatado pela enzima intracelular folilpoliglutamato sintase. O pemetrexede poliglutamatado é um potente inibidor da timidilato sintase e um inibidor muito mais fraco da DHFR. À semelhança da 5-FU, seu efeito citotóxico deve-se, provavelmente, à indução de morte celular "por ausência de timina". (Observe que o derivado da 5-FU, 5-FdUMP, inibe a timidilato sintase através de sua ligação ao sítio dUMP [substrato] da enzima, enquanto o pemetrexede inibe a timidilato sintase através de sua ligação ao sítio MTHF [co-fator] na enzima.) O pemetrexede foi aprovado como único agente no tratamento de segunda linha do câncer pulmonar de células não-pequenas e em combinação com cisplatina (ver adiante) no tratamento do mesotelioma pleural maligno. Para reduzir a toxicidade nas células normais, os pacientes tratados com pemetrexede também recebem suplementação de ácido fólico e de vitamina B_{12}.

INIBIDORES DO METABOLISMO DAS PURINAS

A **6-mercaptopurina** (6-MP) e a **azatioprina** (AZA), um pró-fármaco convertido não-enzimaticamente em 6-MP nos tecidos, são análogos da inosina, que inibem as interconversões entre nucleotídios de purina (Fig. 37.14). A 6-mercaptopurina contém um átomo de enxofre em lugar do grupo ceto no C-6 do anel de purina. Após a sua entrada nas células, a mercaptopurina é convertida pela enzima **hipoxantina-guanina fosforribosil transferase** (HGPRT, ver Cap. 47) na forma de nucleotídio, o 5′-monofosfato de 6-tioinosina (T-IMP). Acredita-se que o T-IMP inibe a síntese de nucleotídios de purina através de vários mecanismos. Em primeiro lugar, o T-IMP inibe as enzimas que convertem o IMP em AMP e GMP, incluindo a monofosfato de inosina desidrogenase (IMPDH) (Fig. 37.3). Em segundo lugar, o T-IMP (a exemplo do AMP e do GMP) é um inibidor por "retroalimentação" da enzima que sintetiza a fosforribosilamina, a primeira etapa na síntese de nucleotídios de purinas. Ambos os mecanismos levam a uma acentuada redução nos níveis celulares de AMP e de GMP, que são metabólitos essenciais para a síntese de DNA, a síntese de RNA, o armazenamento de energia, a sinalização celular e outras funções. A 6-MP também pode inibir a síntese de DNA e de RNA através de mecanismos menos bem caracterizados.

A principal aplicação clínica da 6-MP é observada na leucemia linfoblástica aguda (LLA), particularmente na fase de manutenção de um esquema prolongado de quimioterapia de combinação. A 6-MP também se mostra ativa contra os linfócitos normais e pode ser utilizada como agente imunossupressor. Por razões desconhecidas, o pró-fármaco AZA é um imunossupressor superior em comparação com a 6-MP e constitui, tipicamente, o fármaco de escolha para essa aplicação. A AZA é discutida de modo pormenorizado no Cap. 44.

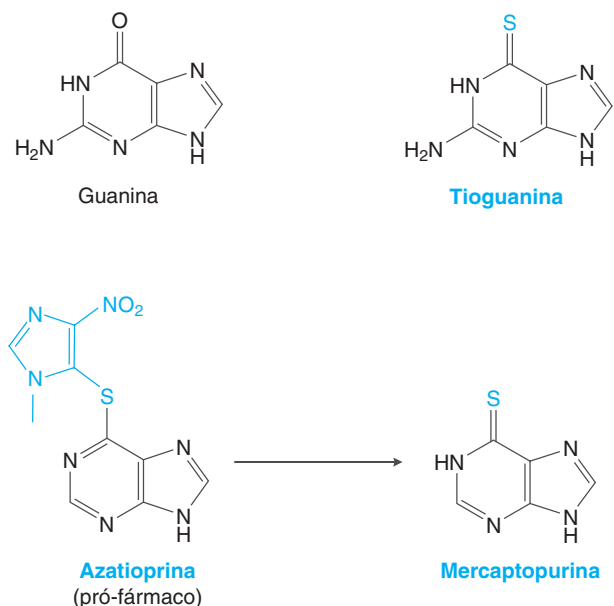



Fig. 37.14 Estruturas da guanina, da tioguanina, da azatioprina e da mercaptopurina. A tioguanina, a azatioprina e a mercaptopurina são análogos estruturais das purinas. A tioguanina assemelha-se à guanina e pode ser ribosilada e fosforilada paralelamente com nucleotídios endógenos. As formas de nucleotídio da tioguanina inibem irreversivelmente a IMPDH (ver Fig. 37.3) e, após a sua incorporação ao DNA, inibem a sua replicação. A azatioprina é um pró-fármaco da mercaptopurina; a azatioprina reage com compostos sulfidrílicos no fígado (por exemplo, glutationa), liberando mercaptopurina. A forma de nucleotídio da mercaptopurina, o monofosfato de tioinosina (T-IMP), inibe as enzimas que convertem o IMP em AMP e GMP (ver Fig. 37.3). O T-IMP também inibe a primeira etapa condicionada na síntese de nucleotídios de purina.

Tanto a eficiência quanto a toxicidade da 6-MP são potencializadas pelo **alopurinol**. O alopurinol inibe a xantino-oxidase, impedindo, assim, a oxidação da 6-MP a seu metabólito inativo, o ácido 6-tioúrico. (Com efeito, o alopurinol foi descoberto em um esforço no sentido de inibir o metabolismo da 6-MP pela xantina oxidase.) A co-administração de alopurinol com 6-MP permite uma redução da dose de 6-MP em até dois terços (embora a toxicidade também seja proporcionalmente aumentada). O alopurinol é freqüentemente utilizado como único medicamento para prevenir a hiperuricemia que pode surgir em conseqüência da destruição das células cancerosas por agentes quimioterápicos (**síndrome de lise tumoral**). O uso do alopurinol no tratamento da gota é descrito no Cap. 47.

A **pentostatina** (Fig. 37.15) é um inibidor seletivo da ADA. O fármaco é um análogo estrutural do intermediário na reação catalisada pela ADA e liga-se à enzima com alta afinidade. A conseqüente inibição da ADA produz um aumento nos níveis intracelulares de adenosina e de 2′-desoxiadenosina. Os níveis aumentados de adenosina e de 2′-desoxiadenosina possuem múltiplos efeitos sobre o metabolismo dos nucleotídios de purina. Em particular, a 2′-desoxiadenosina inibe irreversivelmente a S-adenosil-homocisteína hidrolase, e aumento resultante dos níveis intracelulares de S-adenosil-homocisteína é tóxico para os linfócitos. Essa ação pode explicar a eficiência da pentostatina contra algumas leucemias e linfomas. A pentostatina mostra-se particularmente efetiva contra a leucemia de células pilosas.

Fig. 37.15. Estruturas da adenosina, da pentostatina, da cladribina e da fludarabina. A. A pentostatina inibe a adenosina desaminase (ADA), a enzima que converte a adenosina e a 2′-desoxiadenosina em inosina e 2′-desoxiinosina, respectivamente. A pentostatina liga-se à ADA com afinidade muito alta ($K_d = 2{,}5 \times 10^{-12}$ M), devido à sua semelhança estrutural com o intermediário (estado de transição) nessa reação enzimática. **B.** A cladribina e 5′-fosfato de fludarabina também são análogos da adenosina. A cladribina é um análogo de purina clorado que se incorpora ao DNA e provoca quebras das fitas de DNA. O fosfato de fludarabina é um análogo de purina fluorado que se incorpora ao DNA e ao RNA; esse fármaco também inibe a DNA polimerase e a ribonucleotídio redutase.

INIBIDORES DA RIBONUCLEOTÍDIO REDUTASE

A **hidroxiuréia** inibe a ribonucleotídio redutase ao eliminar um radical tirosil no sítio ativo da enzima. Na ausência desse radical livre, a ribonucleotídio redutase é incapaz de converter nucleotídios em desoxinucleotídios, com conseqüente inibição da síntese de DNA.

A hidroxiuréia é aprovada para uso no tratamento da anemia falciforme do adulto e certas doenças neoplásicas. O mecanismo de ação da hidroxiuréia no tratamento da anemia falciforme pode ou não estar relacionado com a inibição da ribonucleotídio redutase. Como alternativa desse mecanismo, foi constatado que a hidroxiuréia aumenta a expressão da isoforma fetal da hemoglobina (HbF), que inibe a polimerização da hemoglobina falciforme (HbS), diminuindo, assim, o afoiçamento dos eritrócitos em condições de hipoxia. A hidroxiuréia diminui significativamente a incidência de crise dolorosa (vasoclusiva) em pacientes com anemia falciforme. O mecanismo pelo qual a hidroxiuréia aumenta a produção de HbF não é conhecido. O papel da hidroxiuréia no tratamento da anemia falciforme é discutido mais detalhadamente no Cap. 43.

As aplicações neoplásicas da hidroxiuréia incluem câncer de cabeça e pescoço e distúrbios mieloproliferativos, como policitemia vera e trombocitose essencial. No câncer de cabeça e pescoço, a hidroxiuréia é utilizada como agente radiossensibilizante (isto é, agente que aumenta a eficiência da radioterapia). O mecanismo de radiossensibilização permanece desconhecido, e as teorias atuais sugerem que a hidroxiuréia pode aumentar a sensibilidade das células tumorais à irradiação ao diminuir o reparo do DNA ou ao sincronizar o tempo do ciclo celular das células tumorais. Nos distúrbios mieloproliferativos, a hidroxiuréia pode ser utilizada como único medicamento ou em associação com outros agentes para inibir o crescimento excessivo de células mielóides na medula óssea. As aplicações da hidroxiuréia para essas indicações têm sido um tanto limitadas pela preocupação de que o uso a longo prazo do fármaco possa ser leucemogênico. A hidroxiuréia fornece um exemplo do fenômeno segundo o qual certos agentes antitumorais também podem causar câncer.

ANÁLOGOS DAS PURINAS E DAS PIRIMIDINAS QUE SE INCORPORAM AO DNA

Vários antimetabólitos exercem seu principal efeito terapêutico ao atuar como nucleotídios "trapaceiros". Esses fármacos são substratos nas diversas vias de metabolismo dos nucleotídios, incluindo ribosilação, redução de ribonucleotídios e fosforilação de nucleosídios e nucleotídios. As formas de trifosfato de açúcar desses fármacos podem ser então incorporadas ao DNA. Uma vez incorporados no DNA, esses compostos atacam a estrutura do DNA, resultando em terminação de sua cadeia, quebra de fitas do DNA e inibição do crescimento celular. A **tioguanina** é um análogo da guanina em que um átomo de enxofre substitui o átomo de oxigênio em C6 do anel de purina (Fig. 37.14). A exemplo da mercaptopurina, a tioguanina é convertida pela HGPRT em sua forma de nucleotídio, o 5′-monofosfato de 6-tioguanosina (6-tioGMP). Ao contrário do T-IMP, a forma de nucleotídio da mercaptopurina, o 6-tioGMP constitui um bom substrato para a guanilil cinase, a enzima que

catalisa a conversão do GMP em GTP. Através desse mecanismo, o 6-tioGMP é convertido em 6-tioGTP, que é incorporado ao DNA. Dentro da estrutura do DNA, o 6-tioGTP interfere na transcrição do RNA e na replicação do DNA, resultando em morte celular. O 6-tioGMP também inibe de modo irreversível a IMPDH e, portanto, causa depleção das reservas celulares de GMP (Fig. 37.3). A tioguanina é utilizada no tratamento da leucemia mielocítica aguda. Os principais efeitos adversos da tioguanina consistem em supressão da medula óssea e lesão gastrintestinal.

O **fosfato de fludarabina** (Fig. 37.15) é um análogo de nucleotídio de purina fluorado estruturalmente relacionado com o agente antiviral vidarabina (ver Cap. 36). A forma de trifosfato da fludarabina incorpora-se ao DNA e ao RNA, resultando em terminação da cadeia de DNA. O trifosfato de fludarabina também inibe a DNA polimerase e a ribonucleotídio redutase e, portanto, diminui a síntese de nucleotídios e de ácidos nucléicos nas células. A importância relativa dessas ações na toxicidade celular do fármaco ainda não foi elucidada. O fosfato de fludarabina é utilizado no tratamento de distúrbios linfoproliferativos, particularmente a leucemia linfocítica crônica (LLC) e os linfomas de células B de baixo grau.

A **cladribina** é um análogo de purina clorado, estruturalmente relacionado com o fosfato de fludarabina (Fig. 37.15). O trifosfato de cladribina incorpora-se ao DNA, causando quebras de suas fitas. A cladribina também provoca depleção das reservas intracelulares dos metabólitos purínicos essenciais, NAD e ATP. A cladribina foi aprovada para uso no tratamento da leucemia de células pilosas e tem sido utilizada experimentalmente no tratamento de outros tipos de leucemia e linfoma.

A **citarabina (araC)** é um análogo da citidina metabolizado a araCTP (Fig. 37.16). O araCTP compete com o CTP pela DNA polimerase, e a incorporação do araCTP ao DNA resulta em terminação da cadeia e morte celular (Fig. 37.4). Foi observado um sinergismo entre a citarabina e a ciclofosfamida, presumivelmente devido à redução do reparo do DNA produzida pela inibição da DNA polimerase pela citarabina. A citarabina é utilizada para indução e manutenção da remissão na leucemia mielocítica aguda; mostra-se particularmente efetiva para essa indicação quando associada a uma antraciclina.

A **5-azacitidina** é um análogo da citidina cujo metabólito trifosfato é incorporado ao DNA e ao RNA (Fig. 37.16). Uma vez incorporada no DNA, a azacitidina interfere na metilação da citosina, alterando a expressão gênica e promovendo a diferenciação celular. Na atualidade, a azacitidina é utilizada no tratamento da mielodisplasia e está sendo investigada para uso no tratamento das leucemias agudas.

A **gencitabina** é um análogo da citidina fluorado em que os átomos de hidrogênio no carbono 2′ da desoxicitidina são substituídos por átomos de flúor. A forma de difosfato da gencitabina inibe a ribonucleotídio redutase; a forma de trifosfato da gencitabina é incorporada ao DNA, interferindo na sua replicação e resultando em morte celular. A gencitabina mostra-se ativa contra tumores sólidos, incluindo câncer pancreático e câncer de pulmão de células não-pequenas; além disso, está sendo avaliada em esquemas de tratamento de neoplasias malignas, como doença de Hodgkin.

AGENTES QUE MODIFICAM DIRETAMENTE A ESTRUTURA DO DNA

Agentes Alquilantes

O advento da quimioterapia moderna data da década de 1940, quando foi observado pela primeira vez que agentes alquilantes altamente reativos eram capazes de induzir remissões em neoplasias malignas até então intratáveis. O uso clínico desses agentes foi favorecido por observações em marinheiros inadvertidos expostos a mostardas nitrogenadas durante a Segunda Guerra Mundial. Foi constatado que esses homens apresentaram uma drástica supressão das células hematopoiéticas, sugerindo que os agentes alquilantes podem ter utilidade terapêutica em neoplasias malignas derivadas do sangue, como as leucemias e os linfomas. Pouco depois, foi sugerido que os agentes alquilantes também poderiam ser úteis no tratamento de tumores epiteliais, tumores mesenquimatosos, carcinomas e sarcomas; com efeito, hoje em dia esses agentes são comumente utilizados no tratamento de todas essas doenças.

Os agentes alquilantes — como a **ciclofosfamida**, a **mecloretamina**, a **melfalana**, a **clorambucila** e a **tiotepa** — são moléculas eletrofílicas que são atacadas por sítios nucleofílicos no DNA, resultando em fixação covalente de um grupo alquila ao sítio nucleofílico. Dependendo do agente específico, a alquilação pode ocorrer nos átomos de nitrogênio ou de oxigênio da base, na estrutura de fosfato ou em uma proteína associada ao DNA. Os átomos N-7 e O-6 das bases de guanina mostram-se particularmente suscetíveis à alquilação. Tipicamente, os agentes alquilantes apresentam dois grupos reativos fortes (Fig. 37.17). Essa estrutura confere a capacidade de ***bis*-alquilação** (duas reações alquilantes), permitindo a ligação cruzada do agente à própria molécula de DNA — através da ligação de dois resíduos de guanina, por exemplo — ou a proteínas.

Citidina

5-Azacitidina

Citosina arabinosídio (citarabina, AraC)

Fig. 37.16 Estruturas da citidina, da citarabina e da azacitidina. Tanto a citarabina quanto a azacitidina são análogos do nucleosídio citidina. A citarabina possui um açúcar arabinose em lugar da ribose (observe a quiralidade do grupo hidroxila *mostrado em azul*). A incorporação do trifosfato de citarabina (araCTP) ao DNA inibe a síntese posterior de ácido nucléico, visto que a substituição da 2′-desoxirribose pela arabinose interrompe o alongamento da fita. A azacitidina possui um grupo azida (*indicado em azul*) dentro do anel de pirimidina; esse fármaco incorpora-se aos ácidos nucléicos e interfere na metilação das bases de citosina.

Ciclofosfamida

BCNU
(Carmustina, uma nitrosouréia)

Fig. 37.17 Estruturas da ciclofosfamida e da BCNU. A ciclofosfamida e a BCNU (carmustina) possuem dois grupos reativos de cloreto. A presença de dois grupos reativos permite a *bis*-alquilação por esses agentes alquilantes, com conseqüente ligação cruzada de macromoléculas, como o DNA. A capacidade de ligação cruzada do DNA é crucial para a lesão do DNA provocada por esses fármacos.

A *bis*-alquilação (ligação cruzada) parece constituir o principal mecanismo de citotoxicidade (Fig. 37.18A). A alquilação dos resíduos de guanina também pode resultar em clivagem do anel de guanina imidazol, no emparelhamento anormal de bases entre a guanina alquilada e a timina, ou em despurinação (isto é, excisão do resíduo de guanina) (Fig. 32.18B-D). A clivagem do anel rompe a estrutura molecular do DNA; o emparelhamento anormal de bases de DNA provoca codificação incorreta e mutação, enquanto a despurinação leva à cisão do arcabouço de açúcar-fosfato do DNA. É importante ressaltar que as mutações causadas por esses processos podem aumentar o risco de desenvolvimento de novos cânceres.

Embora todas as mostardas nitrogenadas sejam relativamente reativas, cada agente em particular varia na sua velocidade de reação com nucleófilos, e esse aspecto possui impacto signi-

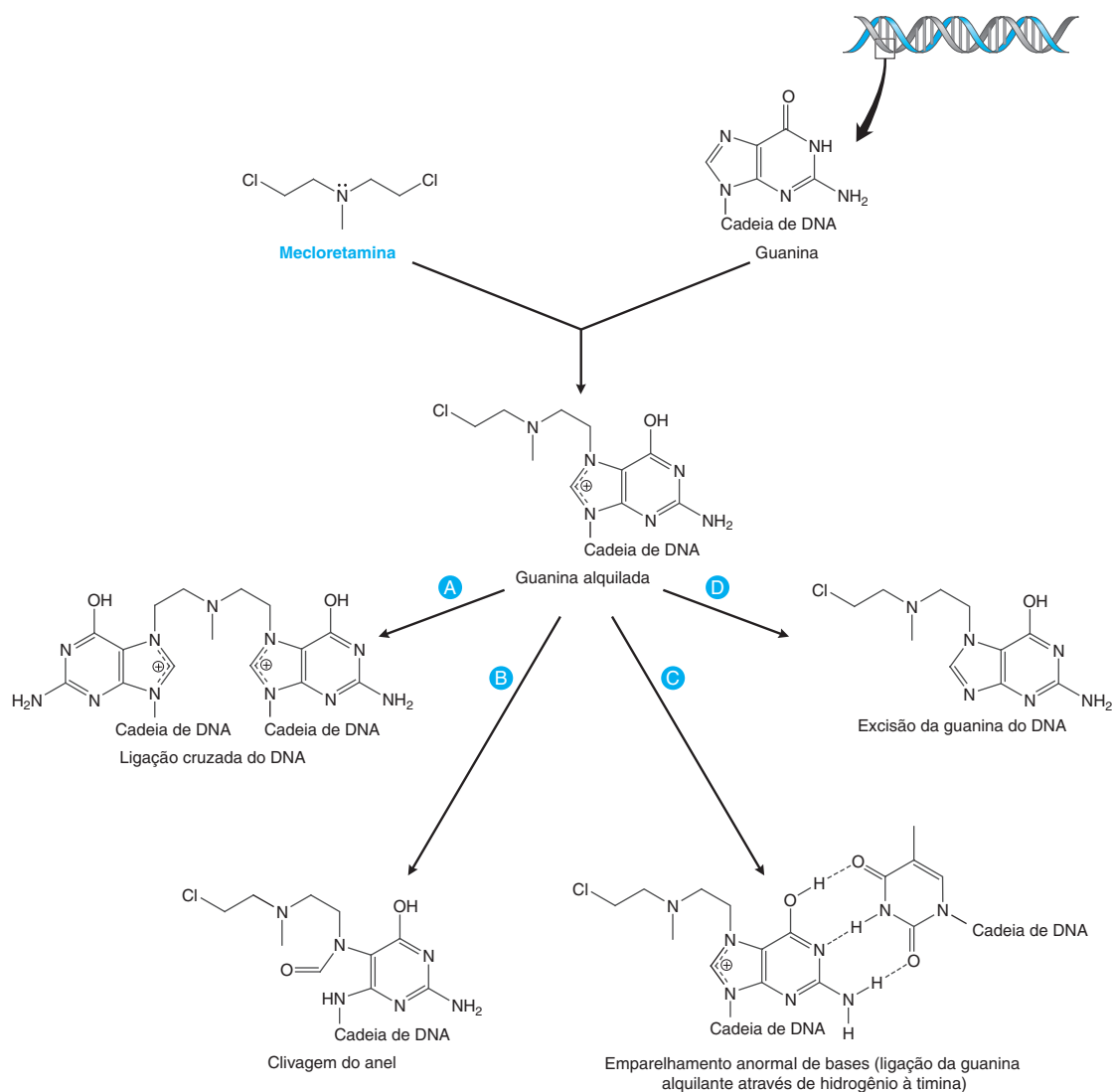



Fig. 37.18 Desfechos bioquímicos da alquilação da guanina. Em reações como aquelas exemplificadas aqui com a mecloretamina, a alquilação da guanina pode provocar vários tipos de lesão do DNA. O nitrogênio da mecloretamina efetua um ataque nucleofílico em um de seus próprios β-carbonos, resultando em um intermediário instável altamente eletrofílico (*não ilustrado*). O N-7 nucleofílico da guanina reage com esse intermediário instável, resultando em guanina alquilada. Existem quatro desfechos potenciais que podem resultar dessa alquilação inicial, e todos eles provocam lesão estrutural do DNA. **A.** O processo de alquilação pode ser repetido, em que uma segunda guanina atua como nucleófilo. A conseqüente ligação cruzada do DNA parece constituir um importante mecanismo pelo qual os agentes alquilantes causam lesão do DNA. **B.** A clivagem do anel imidazol rompe a estrutura da base de guanina. **C.** A guanina alquilada pode ligar-se através de hidrogênio mais à timina do que à citosina, resultando em mutação no DNA. **D.** A excisão do resíduo de guanina alquilada resulta em fita de DNA desprovida de purina.

ficativo no seu uso clínico. Os compostos altamente instáveis, como a mecloretamina, não podem ser administrados por via oral, visto que esses agentes alquilam moléculas-alvo dentro de segundos a minutos. Em virtude dessa alta reatividade, essas moléculas são poderosos vesicantes (isto é, que produzem vesículas), podendo causar grave lesão da pele e dos tecidos moles se houver extravasamento dos vasos sangüíneos. A rápida reatividade dos agentes alquilantes pode ser explorada pela infusão direta do fármaco no local de um tumor. Por exemplo, a tiotepa pode ser instilada na bexiga para tratar os cânceres de bexiga superficiais. Ao contrário da mecloretamina e da tiotepa, a clorambucila e a melfalana são muito menos reativas e, portanto, podem ser administradas por via oral. A ciclofosfamida mostra-se particularmente útil, visto que se trata de um pró-fármaco não-reativo, que exige ativação pelo sistema hepático do citocromo P450; esse agente pode ser administrado por via oral ou intravenosa (Fig. 37.19).

As **nitrosouréias**, como a BCNU (**carmustina**), atuam sobre o alvo de DNA de modo muito semelhante à ciclofosfamida e outros agentes alquilantes. A exemplo da ciclofosfamida, esses compostos devem sofrer bioativação. Entretanto, ao contrário da maioria dos agentes alquilantes, as nitrosouréias fixam também grupos carbamoil a seus alvos associados ao DNA. Ainda não foi esclarecido se a carbamoilação contribui significativamente para a atividade das nitrosouréias.

Alguns agentes alquilantes são melhores do que outros na sua ação contra tumores específicos. Assim, por exemplo, as nitrosouréias são úteis no tratamento de tumores cerebrais, visto que a sua elevada lipossolubilidade permite que atravessem a barreira hematoencefálica. De modo semelhante, o antibiótico alquilante **mitomicina** atua contra células tumorais hipóxicas, como as que se encontram no centro de um tumor sólido, visto que exige a sua ativação biorredutiva, que ocorre mais rapidamente em ambientes com baixo teor de oxigênio.

Três agentes alquilantes não-clássicos também devem ser mencionados como fármacos clinicamente úteis. O primeiro deles é a **dacarbazina**, uma molécula sintética que é componente de um esquema de quimioterapia de combinação potencialmente curativo para a doença de Hodgkin. A dacarbazina também possui alguma atividade no tratamento do melanoma e de sarcomas. A **procarbazina** é um fármaco ativo por via oral utilizado no tratamento da doença de Hodgkin. Um metabólito da procarbazina atua como inibidor da monoamina oxidase, e pode ocorrer toxicidade relacionada com essa atividade — como sensibilidade à tiramina, hipotensão e ressecamento da boca. Por fim, a **altretamina** mostra-se útil no tratamento do câncer ovariano refratário. Embora seja estruturalmente relacionada com os agentes alquilantes da classe da trietilenomelamina (como a tiotepa), ainda existem controvérsias quanto ao fato de o mecanismo de ação desse fármaco envolver a alquilação do DNA.

Através da seleção natural, as células tumorais podem desenvolver resistência a um único agente alquilante, bem como resistência cruzada a outros fármacos da mesma classe. Foram relatados diversos mecanismos para o desenvolvimento da resistência. Os fármacos altamente reativos podem ser desativados por nucleófilos intracelulares, como a **glutationa**. Alternativamente, as células podem tornar-se resistentes ao reduzir a captação do fármaco ou ao acelerar o processo de reparo do DNA. Uma enzima, a **O⁶-alquilguanina-DNA alquiltransferase**, impede a lesão permanente do DNA ao remover complexos de alquila na posição O^6 da guanina antes da formação de ligações cruzadas no DNA. O aumento da expressão dessa enzima em células neoplásicas está associado a uma resistência a agentes alquilantes.

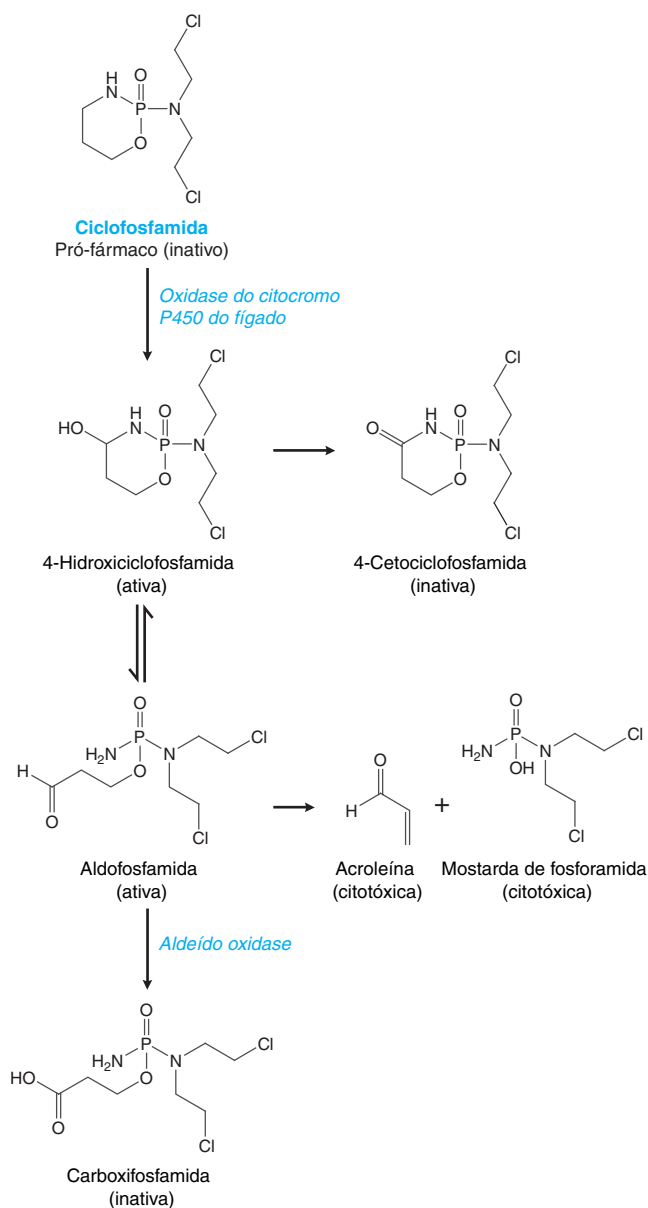



Fig. 37.19 Ativação e metabolismo da ciclofosfamida. A ciclofosfamida é um pró-fármaco que deve ser oxidado por enzimas P450 do fígado para se tornar farmacologicamente ativo. A hidroxilação converte a ciclofosfamida em 4-hidroxiciclofosfamida; esse metabólito ativo pode ser ainda oxidado ao metabólito inativo, a 4-cetociclofosfamida, ou sofrer clivagem do anel ao metabólito ativo, a aldofosfamida. A aldofosfamida pode ser oxidada pela aldeído oxidase ao metabólito inativo, a carboxifosfamida, ou ser convertida nos metabólitos altamente tóxicos, a acroleína e a mostarda de fosforamida. O acúmulo de acroleína na bexiga pode causar cistite hemorrágica; esse efeito adverso da ciclofosfamida pode ser atenuado pela co-administração de mesna, um composto sulfidrílico que inativa a acroleína (*não ilustrado*).

A toxicidade dos agentes alquilantes depende da dose e pode ser grave. Via de regra, os efeitos adversos resultam da lesão do DNA das células normais. Três tipos de células são preferencialmente afetados pelos agentes alquilantes. Em primeiro lugar, a toxicidade manifesta-se tipicamente nos tecidos de rápida proliferação, como a medula óssea, o epitélio do trato gastrintestinal e do trato genitourinário e os folículos pilosos. Isso resulta em mielossupressão, distúrbio gastrintestinal e alopecia (queda dos cabelos). Em segundo lugar, a toxicidade específica de órgãos pode resultar da baixa atividade de uma via de reparo

de lesão do DNA no tecido em questão. Em terceiro lugar, um tecido pode ser preferencialmente afetado devido ao acúmulo do composto tóxico neste tecido específico; por exemplo, a **acroleína** (um subproduto da ativação da ciclofosfamida ou de seu análogo, a **ifosfamida**) pode produzir cistite hemorrágica, devido a seu acúmulo e concentração na bexiga. Essa toxicidade pode ser tratada através do uso de uma molécula contendo sulfidrila, a **mesna**, que também é concentrada na urina e que inativa rapidamente a acroleína.

A resposta imune requer uma rápida proliferação dos linfócitos, tornando essas células particularmente vulneráveis à lesão por agentes alquilantes. Por conseguinte, além de sua atividade antineoplásica, os agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, também são efetivos na produção de imunossupressão. Essa "toxicidade" tem sido utilizada clinicamente: quando administrados em doses mais baixas do que aquelas necessárias para a terapia antineoplásica, os agentes alquilantes são utilizados no tratamento de doenças auto-imunes e na rejeição de órgãos (ver Cap. 44).

Uma abordagem para limitar a toxicidade tem sido o desenvolvimento de agentes que se acumulam preferencialmente no interior das células tumorais. Um exemplo de agente desse tipo é a melfalana, ou mostarda de fenilalanina; esse agente foi planejado para ser dirigido contra as células do melanoma, que acumulam fenilalanina para a biossíntese de melanina. Outro exemplo é a **estramustina**, cujo componente de mostarda está conjugado com estrogênio; esse agente foi desenvolvido contra células do câncer de mama que expressam o receptor de estrogênio. É interessante assinalar que nem a melfalana nem a estramustina atuam conforme se pretendia, embora ambos os fármacos tenham utilidade clínica; através de mecanismos que ainda não foram bem elucidados, a melfalana possui atividade contra o mieloma múltiplo, enquanto a estramustina é utilizada no tratamento do câncer de próstata.

Compostos de Platina

A introdução da **cisplatina** (*cis*-diaminodicloroplatina [II]) para uso clínico na década de 1970 transformou tumores previamente intratáveis, como o câncer testicular, em tumores passíveis de cura. A exemplo dos agentes alquilantes, as propriedades antineoplásicas da cisplatina foram descobertas por uma observação casual. Durante o estudo dos efeitos da eletricidade sobre bactérias, foi constatado que um produto do eletrodo de platina estava inibindo a síntese de DNA nos micróbios. Ao ser purificado o composto, foi constatado tratar-se da cisplatina, que consiste em um átomo de platina ligado a duas aminas e dois cloros na conformação *cis*. Esse achado incidental levou ao uso clínico da cisplatina, que hoje em dia constitui o fármaco mais ativo utilizado no tratamento do câncer testicular (ver o caso de J. L.). Como agente antitumoral, acredita-se que a cisplatina atua de modo semelhante aos agentes *bis*-alquilantes (isto é, agentes alquilantes com dois grupos reativos), através de sua ação sobre os centros nucleofílicos na guanina (N-7 e O-6), adenina (N-1 e N-3) e citosina (N-3).

A conformação *cis* da cisplatina (Fig. 37.20) permite ao fármaco estabelecer ligações cruzadas intrafita entre resíduos de guanina adjacentes, resultando em lesão do DNA (Fig. 37.21B). Essa característica estrutural é crítica para a ação da cisplatina. O isômero *trans*, apesar de sua capacidade de ligar-se de modo covalente ao DNA, exibe pouca atividade antitumoral. As células tumorais podem desenvolver resistência à cisplatina através de aumento no processo de reparo das lesões do DNA, diminuição da captação do fármaco ou potencialização da inativação do fármaco através da síntese supra-regulada de nucleófilos, como a glutationa.

H_3N, H_3N, Pt, Cl, Cl — **Cisplatina**

H_3N, H_3N, Pt, O, O, O, O — **Carboplatina**

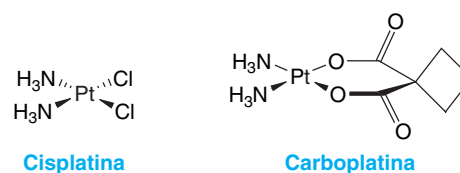



Fig. 37.20 Estruturas da cisplatina e da carboplatina. A cisplatina e a carboplatina são complexos coordenados de platina (Pt). A estrutura *cis* dessas moléculas (isto é, a presença dos dois grupos reativos no mesmo lado da molécula, em lugar de extremidades opostas) proporciona a capacidade de ligação cruzada de guaninas adjacentes na mesma fita de DNA (ligação cruzada intrafita) ou, com menos freqüência, em fitas opostas de DNA (ligação cruzada interfita). Compostos semelhantes com conformação *trans* não podem efetuar ligações cruzadas efetivas de guaninas adjacentes.

Conforme demonstrado no caso de J. L., a cisplatina mostra-se eficaz no tratamento dos cânceres genitourinários, incluindo câncer do testículo, da bexiga e do ovário. A cisplatina e o composto relacionado, a **carboplatina** (Fig. 37.20), também estão entre os fármacos mais eficazes utilizados contra o câncer de pulmão. A exemplo de muitos agentes quimioterápicos, o fundamento lógico para a eficácia da cisplatina e da carboplatina no tratamento de certos tipos de tumores em comparação com outros ainda não está bem esclarecido.

A cisplatina pode ser administrada por via intravenosa, mas também pode ser efetiva quando exposta diretamente às células tumorais. Um exemplo é o tratamento do câncer ovariano, que se dissemina ao longo do revestimento interno da cavidade peritoneal. Para essa aplicação, a cisplatina pode ser administrada na forma de infusão direta na cavidade peritoneal para obter concentrações locais elevadas do fármaco, diminuindo, ao mesmo tempo, a toxicidade sistêmica.

O oncologista de J. L. considerou cuidadosamente as toxicidades da cisplatina ao estabelecer a dose desse fármaco e dos outros agentes incluídos no esquema de quimioterapia de combinação. Como as toxicidades que limitam a dose de cisplatina, da bleomicina e do etoposídeo diferem umas das outras, cada um desses fármacos pode ser utilizado na dose máxima tolerada (ver Cap. 39). No caso da cisplatina, a toxicidade que limita a dose do fármaco consiste em **nefrotoxicidade**. Os sintomas gastrintestinais, como náusea e vômitos, também são comuns; esse fato é preocupante, uma vez que a desidratação que ocorre em conseqüência de vômitos prolongados pode exacerbar a lesão renal induzida pela cisplatina e levar a uma insuficiência renal irreversível. A neurotoxicidade, que se manifesta primariamente na forma de parestesias das mãos e dos pés e perda da audição, também ocorre com freqüência. Os compostos que contêm tiol, como a **amifostina**, podem melhorar a nefrotoxicidade da cisplatina sem diminuir seus efeitos antitumorais. A **carboplatina**, um análogo da cisplatina associado a menos nefrotoxicidade, substituiu a cisplatina em muitos esquemas de quimioterapia. A **oxaliplatina**, um terceiro composto de platina, possui atividade no tratamento do câncer colorretal. À semelhança da cisplatina, a oxaliplatina provoca neurotoxicidade cumulativa; a oxaliplatina também induz neurotoxicidade aguda peculiar, que é exacerbada pela exposição a temperaturas frias.

Bleomicina

As **bleomicinas**, uma família de glicopeptídios naturais sintetizados por uma espécie de *Streptomyces*, exibem atividade

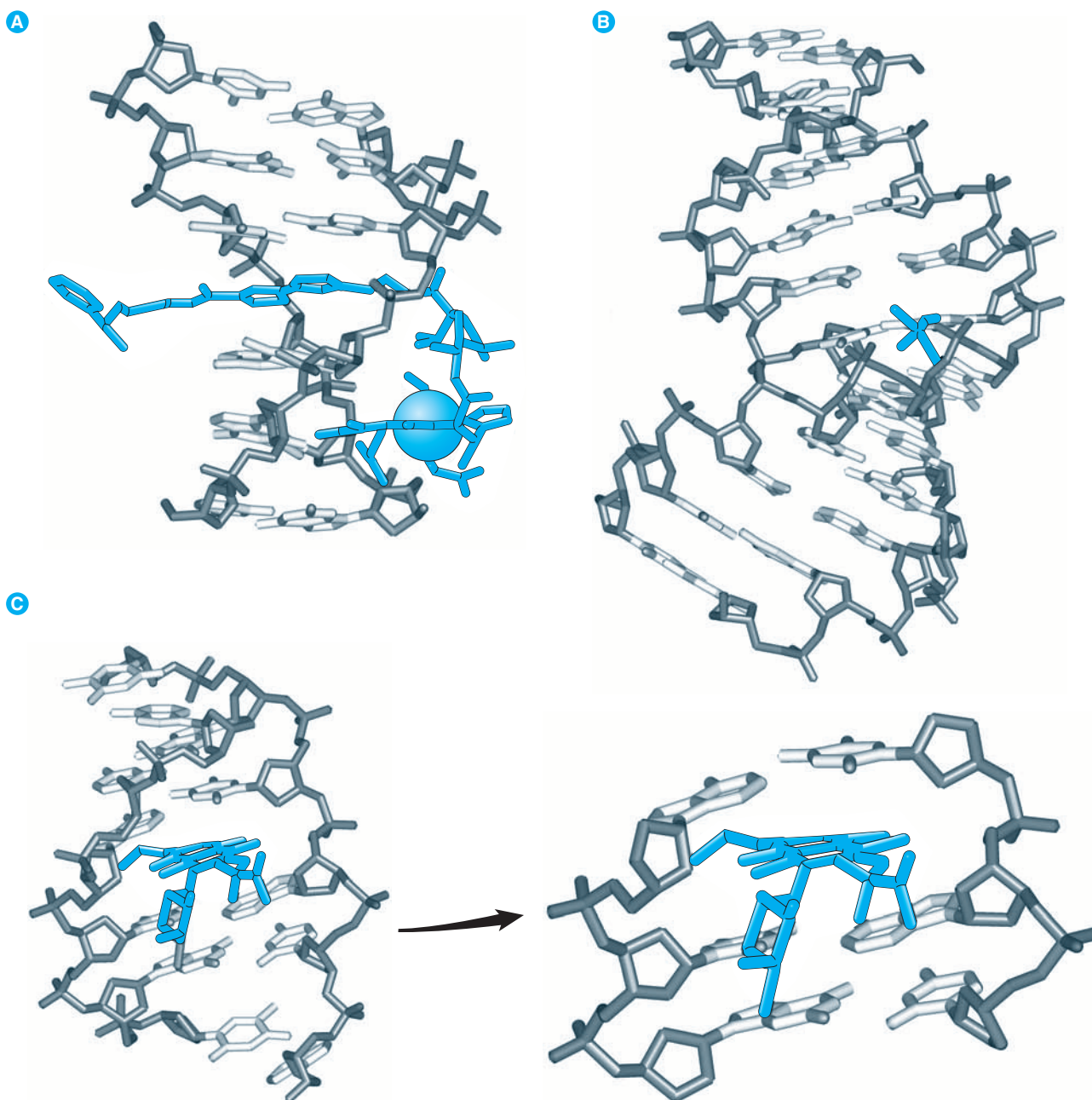



Fig. 37.21 Interações da bleomicina, dos compostos de platina e das antraciclinas com o DNA. A. A bleomicina (*indicada pela cor azul*) liga-se à dupla hélice de DNA e, dessa maneira, expõe nucleotídios do DNA ao átomo de ferro (II) (*esfera em azul*) que está complexado com a bleomicina. Na presença de oxigênio molecular, o complexo ferro-bleomicina gera espécies de oxigênio ativado que causam quebras de fita simples e de fita dupla no DNA através de um mecanismo de radicais livres. **B.** Os complexos de platina (*na cor azul*) efetuam ligações cruzadas com átomos de N-7 em resíduos adjacentes de guanina, formando ligações cruzadas de DNA intrafita. **C.** A daunorrubicina, uma antraciclina (*indicada pela cor azul*), intercala-se na estrutura do DNA (*ver vista ampliada à direita*) e, dessa maneira, impede as etapas de passagem e religação de fitas que constituem parte do ciclo catalítico da topoisomerase II (ver Fig. 32.4). As antraciclinas também podem causar lesão do DNA através de um mecanismo de radicais livres.

citotóxica proeminente. Utiliza-se clinicamente uma mistura de vários desses glicopeptídios, que diferem apenas nas cadeias laterais (Fig. 37.21A). A bleomicina liga-se ao DNA e quela o ferro (II), resultando na formação de radicais livres que provocam quebras de fita simples e de fita dupla do DNA. A exemplo de muitos agentes quimioterápicos, os mecanismos de resistência a múltiplos fármacos, como aumento do efluxo de fármacos das células tumorais, podem reduzir a sensibilidade do tumor à bleomicina.

No processo de quelação do ferro, a bleomicina forma um anel semelhante ao heme. Acredita-se que o complexo quelado retira um radical de hidrogênio da posição 4′ de um resídio de pirimidina adjacente (timina ou citosina). O intermediário instável decompõe-se na presença de oxigênio, produzindo uma pirimidina abstraída e um fosfodiéster livre em uma ou ambas as fitas de DNA (Fig. 37.21A).

Em comparação com outros agentes que provocam lesão do DNA, a bleomicina causa menos toxicidade mielossupressiva. Entretanto, devido à sua reatividade com o oxigênio, a bleomicina pode causar **fibrose pulmonar**, que constitui a toxicidade mais problemática do fármaco, que limita a sua dose. Os efeitos da bleomicina sobre a função pulmonar são cumulativos e

irreversíveis. Por conseguinte, o uso desse agente restringe-se, em grande parte, a esquemas de quimioterapia de combinação potencialmente curativos para o carcinoma testicular e a doença de Hodgkin. No caso de J. L., foi a preocupação com a possibilidade de toxicidade pulmonar que levou o médico a proceder a uma rigorosa monitoração da função pulmonar do paciente durante a terapia e a investigar a ocorrência de dispnéia em cada visita. O agravamento da função pulmonar teria exigido um ajuste na terapia de J. L.

INIBIDORES DA TOPOISOMERASE

Diversos agentes quimioterápicos provocam lesão do DNA ao explorar a função natural de nuclease/ligase das topoisomerases; a fisiologia básica desse processo é discutida no Cap. 32. As **camptotecinas**, as **antraciclinas**, as **epipodofilotoxinas** e a **ansacrina** antineoplásicas atuam dessa maneira. Esses compostos interferem na função adequada das topoisomerases e induzem as topoisomerases celulares a participar na destruição do DNA.

Camptotecinas

As camptotecinas são moléculas semi-sintéticas derivadas de extratos alcalóides da árvore *Camptotheca*. O alvo das camptotecinas é a **topoisomerase I**, causando lesão das fitas de DNA.

A topoisomerase I modula as superespirais através da formação de complexo com DNA e quebra de uma de suas duas fitas (ver Fig. 32.3). As camptotecinas atuam ao estabilizar esse complexo de DNA fragmentado, impedindo a religação da quebra da fita pela topoisomerase I. A seguir, outras enzimas de replicação ligam-se ao complexo de camptotecina–DNA–topoisomerase, convertendo a lesão de DNA de fita simples em uma quebra de fita dupla. Com freqüência, as células neoplásicas são incapazes de proceder ao reparo da lesão assim produzida.

Dois derivados das camptotecinas, a **irinotecana** e a **topotecana**, possuem utilidade clínica. A irinotecana foi inicialmente introduzida para o tratamento do câncer de cólon avançado, embora também possa ser efetiva no tratamento de outros tipos tumorais. Trata-se de um pró-fármaco hidrossolúvel, que é clivado pela enzima carboxilesterase, liberando o metabólito lipofílico **SN-38**. Embora o SN-38 seja aproximadamente 1.000 vezes mais ativo do que a irinotecana na inibição da topoisomerase I, liga-se mais intensamente às proteínas do que a irinotecana e apresenta meia-vida muito mais curta *in vivo*. Por conseguinte, a contribuição relativa do SN-38 para os efeitos antineoplásicos da irinotecana permanece incerta. O uso da irinotecana é limitado pela sua grave toxicidade gastrintestinal, produzindo diarréia potencialmente fatal. A exemplo de muitos outros agentes quimioterápicos, a irinotecana também provoca mielossupressão dependente da dose.

A topotecana tem sido utilizada no tratamento do câncer ovariano metastático, no câncer de pulmão de células pequenas e em outras neoplasias. Especificamente, esse agente tem sido efetivo no tratamento de neoplasias ovarianas resistentes à cisplatina, que são difíceis de tratar efetivamente.

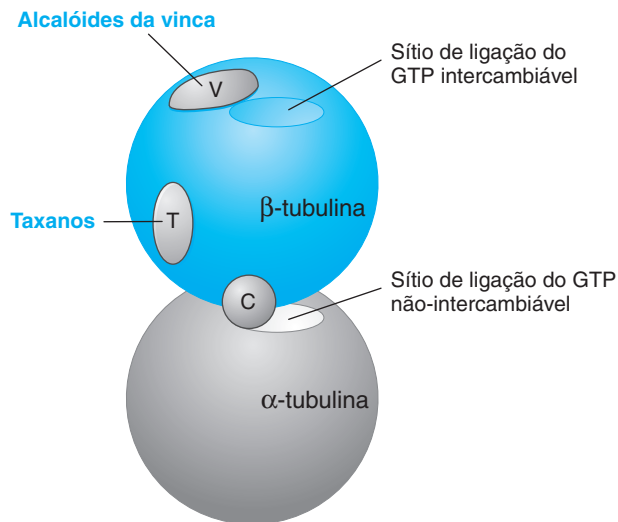



Fig. 37.22 Sítios de ligação dos fármacos inibidores dos microtúbulos à tubulina. O heterodímero de tubulina é composto de α-tubulina (*cinza*) e β-tubulina (*azul*). Tanto a α-tubulina quanto a β-tubulina ligam-se ao GTP. O GTP na α-tubulina não é hidrolisado; por essa razão, o sítio de ligação do GTP na α-tubulina é conhecido como sítio de ligação do GTP não-intercambiável. A β-tubulina hidrolisa o GTP a GDP; por esse motivo, o sítio de ligação do GTP na β-tubulina é denominado sítio de ligação do GTP intercambiável. As duas classes de inibidores dos microtúbulos antineoplásicos ligam-se a sítios distintos no heterodímero de tubulina. Os alcalóides da vinca, que inibem a polimerização dos microtúbulos, ligam-se a um sítio na β-tubulina localizado próximo ao sítio de ligação do GTP intercambiável (*V*). Os alcalóides da vinca associam-se preferencialmente na extremidade (+) dos microtúbulos e, portanto, inibem a adição de novas subunidades de tubulina ao microtúbulo. Os taxanos, que estabilizam os microtúbulos polimerizados, ligam-se a um sítio diferente na β-tubulina (*T*). Os taxanos podem estabilizar as interações entre subunidades de tubulina ou a forma dos protofilamentos dos microtúbulos. A colchicina liga-se a um sítio localizado na interface entre a α-tubulina e a β-tubulina (*C*). A colchicina não é utilizada na quimioterapia do câncer, porém no tratamento da gota (ver Cap. 47).

Antraciclinas

As antraciclinas, que são antibióticos antitumorais naturais isolados de uma espécie do fungo *Streptomyces*, estão entre os agentes quimioterápicos citotóxicos de maior utilidade clínica contra o câncer. Embora diversos mecanismos pareçam estar envolvidos em sua atividade, a capacidade das antraciclinas de provocar lesão do DNA resulta mais provavelmente de sua intercalação no DNA (Fig. 37.21C). Essa intercalação interfere na ação da **topoisomerase II**, resultando em lesões do DNA, como cisão das fitas, e por fim em morte celular (ver Fig. 32.4).

A exemplo de muitos outros agentes antineoplásicos, as antraciclinas provocam mielossupressão e alopecia. As antraciclinas são excretadas na bile, e a sua dose precisa ser reduzida em pacientes com disfunção hepática. Esses agentes são importantes componentes de esquemas de quimioterapia para uma variedade de neoplasias malignas, particularmente cânceres hematológicos (como leucemias e linfomas) e câncer de mama.

O fármaco mais bem conhecido desse grupo, a **doxorrubicina (Adriamicina®)**, está associado a **insuficiência cardíaca**. Acredita-se que a doxorrubicina facilite a produção excessiva de radicais livres no miocárdio, com conseqüente lesão das membranas celulares cardíacas. A cardiotoxicidade está relacionada com a concentração plasmática máxima e a dose cumulativa de doxorrubicina. É possível reduzir a cardiotoxicidade através da co-administração de **dexrazoxana**, que se acredita iniba a formação de radicais livres através de quelação do ferro intracelular e prevenção da geração de radicais livres mediados pelo ferro.

Epipodofilotoxinas

À semelhança das antraciclinas, as **epipodofilotoxinas** parecem atuar primariamente ao inibir a religação das rupturas de fitas duplas do DNA mediada pela topoisomerase (ver

Fig. 32.4). Os agentes antineoplásicos **etoposídeo (VP-16)** e **teniposídeo (VM-26)** são derivados semi-sintéticos de um composto isolado da planta *Podophyllum*. Esses fármacos ligam-se à topoisomerase II e ao DNA, retendo o complexo em seu estado clivável. Com freqüência, as células tumorais desenvolvem resistência ao etoposídeo, através de aumento na expressão da **P-glicoproteína**. Essa proteína atua normalmente como bomba de efluxo para livrar a célula de moléculas tóxicas, como subprodutos metabólitos naturais, mas também pode remover agentes quimioterápicos derivados de produtos naturais antes que exerçam seus efeitos citotóxicos. O etoposídeo mostra-se útil no tratamento do câncer testicular, câncer de pulmão e leucemia, enquanto tanto o etoposídeo quanto o teniposídeo são utilizados no tratamento de vários linfomas. A supressão da medula óssea constitui a principal toxicidade dessas duas epipodofilotoxinas de uso clínico.

A associação de fármacos que provocam lesão direta do DNA, como a cisplatina e a bleomicina, com agentes que inibem a topoisomerase II, como o etoposídeo, pode ter poderosos efeitos antineoplásicos sinérgicos. Esse sinergismo pode estar relacionado com o papel das topoisomerases no reparo de lesões do DNA ou com a capacidade combinada dessas classes de fármacos de induzir uma lesão suficiente de DNA para deflagrar o processo de apoptose. Na prática, os fármacos dessas classes são co-administrados em muitos esquemas antineoplásicos bem-sucedidos. Como mostra o caso de J. L., a combinação de etoposídeo, bleomicina e cisplatina pode curar a maioria dos casos de câncer testicular metastático.

Ansacrina

A **ansacrina** fornece outro exemplo de agente quimioterápico que atua primariamente através da inibição da religação de quebras de DNA de fita dupla mediada pela topoisomerase II. A ansacrina atua sobre o DNA, intercalando-se entre pares de bases, deformando a dupla hélice, produzindo ligações cruzadas de DNA-proteína e provocando lesões de fita simples e de fita dupla do DNA. Sua aplicação clínica limita-se, em geral, ao tratamento da leucemia recorrente e câncer ovariano.

INIBIDORES DOS MICROTÚBULOS

Os microtúbulos dependem da instabilidade dinâmica para a sua função fisiológica. Sem a capacidade de modificar rapidamente o seu comprimento, os microtúbulos quase não desempenham nenhuma função, a não ser fornecer um suporte estrutural para uma célula em repouso. Apesar de os microtúbulos desempenharem papéis importantes em numerosos aspectos da fisiologia celular, os fármacos que inibem a sua função são preferencialmente tóxicos para as células na fase M. Os alcalóides da vinca inibem a polimerização dos microtúbulos, enquanto os taxanos inibem a sua despolimerização. Outros inibidores da polimerização dos microtúbulos, incluindo a griseofulvina e a colchicina, são discutidos nos Caps. 34 e 47, respectivamente.

Inibidores da Polimerização dos Microtúbulos: Alcalóides da Vinca

Os alcalóides da vinca, a **vimblastina** e a **vincristina**, são produtos naturais originalmente isolados da planta *Vinca rosea*. Os alcalóides da vinca ligam-se à β-tubulina em uma porção da molécula que se superpõe ao domínio de ligação de GTP (Fig. 37.22). A ligação dos alcalóides da vinca à β-tubulina na extremidade (+) dos microtúbulos inibe a polimerização da tubulina e, portanto, impede a extensão dos microtúbulos. Como os microtúbulos devem adicionar constantemente tubulina para manter a estabilidade (isto é, devem manter um *cap* de tubulina ligada ao GTP), a inibição da adição de tubulina leva finalmente à despolimerização dos microtúbulos já existentes (Fig. 37.12).

A vimblastina é utilizada no tratamento de certos linfomas e, como parte de um esquema de múltiplos fármacos (com cisplatina e bleomicina), no tratamento do câncer testicular metastático. A vimblastina em doses farmacológicas provoca náusea e vômitos. A **mielossupressão** constitui o efeito adverso da vimblastina que limita a sua dose.

A vincristina desempenha um importante papel na quimioterapia das leucemias pediátricas. Trata-se também de um componente de esquemas de quimioterapia utilizados no tratamento da doença de Hodgkin e em alguns linfomas não-Hodgkin. A vincristina em doses farmacológicas provoca náusea e vômitos. A vincristina causa certo grau de mielossupressão, mas não tão elevado quanto a vimblastina. A **neuropatia periférica** constitui habitualmente o efeito adverso que limita a dose de vincristina; essa toxicidade pode resultar da inibição de função de trânsito dos microtúbulos nos nervos periféricos longos que se estendem da medula espinal até as extremidades.

Inibidores da Despolimerização dos Microtúbulos: Taxanos

Os taxanos, que incluem o **paclitaxel** e o **docetaxel**, são produtos naturais originalmente derivados da casca do teicho europeu. Os taxanos ligam-se à subunidade β-tubulina dos microtúbulos, em um local distinto do sítio de ligação dos alcalóides da vinca (Fig. 37.22). Foi constatado que o paclitaxel liga-se à *parte interna* dos microtúbulos. Ao contrário dos alcalóides da vinca, os taxanos promovem a polimerização dos microtúbulos e inibem a sua despolimerização. A estabilização dos microtúbulos em um estado polimerizado interrompe as células em mitose e, por fim, leva à ativação do processo de apoptose.

Existem duas hipóteses principais para as propriedades aparentes de estabilização dos microtúbulos dos taxanos. Em primeiro lugar, os taxanos poderiam reforçar as interações laterais entre os protofilamentos dos microtúbulos. O aumento das interações laterais diminuiria a tendência dos protofilamentos a "descamar" do cilindro de microtúbulos. Em segundo lugar, os taxanos poderiam endireitar os protofilamentos individuais. Quando a β-tubulina hidrolisa o GTP a GDP, os protofilamentos têm tendência a "enrolar-se", produzindo distorção na integridade do cilindro de microtúbulos. Ao endireitar os protofilamentos, os taxanos poderiam reduzir a tendência dos protofilamentos a separar-se do microtúbulo intacto. Ambos os mecanismos podem ser importantes *in vivo* para a estabilização dos microtúbulos mediada pelos taxanos; entretanto, outros mecanismos também são possíveis.

O paclitaxel é utilizado como agente antineoplásico no tratamento de muitos tumores sólidos, particularmente câncer de mama, de ovário e de pulmão de células não-pequenas. O paclitaxel possui efeitos adversos importantes. É comum a ocorrência de uma resposta de hipersensibilidade aguda em resposta ao paclitaxel ou, mais provavelmente, ao veículo em que o paclitaxel é solubilizado; esse efeito pode ser evitado pela administração de dexametasona (um agonista dos receptores de glicocorticóides) e de um antagonista dos receptores de hista-

mina H1 antes do tratamento com paclitaxel. Muitos pacientes apresentam mialgias e mielossupressão em conseqüência do uso do paclitaxel, e o fármaco em altas doses pode causar toxicidade pulmonar. A **neuropatia periférica**, que tipicamente se manifesta na forma de déficit sensitivo em "meia-e-luva" nas extremidades, pode limitar a quantidade cumulativa do fármaco passível de ser administrado com segurança.

O **abraxane®** é uma forma de paclitaxel ligada a albumina, com tamanho médio de partículas de 130 nanômetros. As nanopartículas de paclitaxel ligadas à albumina não provocam reação de hipersensibilidade, não exigem pré-medicação e causam menos mielossupressão do que paclitaxel tradicional com solvente. Estudos preliminares de câncer de mama metastático também sugerem que essa formulação de paclitaxel pode apresentar maior atividade antineoplásica do que o paclitaxel em solvente.

O docetaxel possui aplicação recente no tratamento do câncer de mama e câncer de pulmão de células não-pequenas. A exemplo do paclitaxel, o docetaxel produz uma reação de hipersensibilidade aguda que pode ser evitada através de administração prévia de glicocorticóides. Em certas ocasiões, o docetaxel possui o efeito adverso específico de retenção hídrica, que provavelmente resulta de um aumento da permeabilidade capilar. O docetaxel não provoca neuropatia tão freqüentemente quanto o paclitaxel. Entretanto, a mielossupressão associada ao docetaxel é profunda e limita habitualmente a dose a ser administrada.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Os agentes antineoplásicos descritos neste capítulo exercem seus efeitos sobre o genoma, impedindo a replicação eficiente do DNA, induzindo lesão do DNA e interferindo na mitose. Como muitas células normais, bem como as células cancerosas, transitam pelo ciclo celular, esses agentes estão associados a múltiplas toxicidades que limitam a sua dose. Além disso, embora as células cancerosas sejam suscetíveis à lesão do DNA, em alguns casos a ocorrência de mutações em proteínas-chave de controle, como a P53, pode impedir a apoptose que, de outro modo, seria induzida por esses agentes.

Novas abordagens estão sendo desenvolvidas para produzir lesão do DNA mais especificamente. Por exemplo, foi constatado que camundongos com deficiência de PARP1 são capazes de superar o defeito no reparo de quebras de fita simples ao converter rupturas de fita simples em rupturas de fita dupla, seguido de reparo do DNA pela via de QFD. Além disso, as células humanas normais tratadas em cultura com inibidores de PARP1 são capazes de sofrer difusão celular normal, embora essas células manifestem um aumento de suscetibilidade à lesão do DNA em conseqüência de reparo deficiente de quebras de fita simples. Em contrapartida, células com deficiência de BRCA1 ou BRCA2, que estão envolvidos no reparo de RFD, são destruídas em resposta ao tratamento com inibidores de PARP1; em comparação com as células normais, as células $BRCA1^-$ ou $BRCA2^-$ são até 1.000 vezes mais sensíveis à ação de inibidores da PARP1. Presumivelmente, as células $BRCA1^-$ e $BRCA2^-$ são mais sensíveis, devido ao comprometimento das vias de reparo de quebra de fita simples e quebra de fita dupla, resultando em acúmulo letal de lesão do DNA. Com base nesses achados, acredita-se que os **inibidores da PARP1** representem novos agentes promissores no tratamento do câncer de mama ou de ovário deficiente em $BRCA1^-$ ou $BRCA2^-$, podendo ser efetivos em outros tumores nos quais a resposta à lesão do DNA está comprometida.

A observação de que a telomerase é expressa na maioria das células cancerosas e constitui um componente-chave no processo de imortalização destaca essa enzima como importante alvo na futura terapia do câncer. Embora a telomerase seja expressa, em certo grau, em células-tronco e nas células que normalmente sofrem divisão, a maioria das células normais carece de expressão da telomerase. Por conseguinte, a dependência das células tumorais quanto ao estado imortalizado poderia conferir aos **inibidores da telomerase** um índice terapêutico favorável. Uma preocupação é a de que possam ser necessárias múltiplas divisões celulares para encurtar o comprimento do telômero a um nível crítico para a sobrevida celular. Estão sendo desenvolvidas pequenas moléculas inibidoras da telomerase, assim como vetores virais utilizando o promotor da telomerase para impulsionar a expressão de genes que promovem a apoptose ou que aumentam a sensibilidade a agentes que induzem destruição celular. Além disso, as combinações de inibidores da telomerase com agentes citotóxicos tradicionais ou novas terapias com alvos moleculares poderiam produzir efeitos sinérgicos. Essas estratégias, bem como aquelas descritas no Cap. 38, irão ajudar a terapia antineoplásica a progredir, avançando além das abordagens citotóxicas gerais e focalizando o tratamento nas anormalidades moleculares responsáveis pela estimulação da oncogênese.

■ *Leituras Sugeridas*

Brody LC. Treating cancer by targeting a weakness. *N Engl J Med* 2005;353:949–950. (*Avanços na terapia direcionada contra o câncer*.)

DeBoer J, Hoeijmakers JH. Nucleotide excision repair and human syndromes. *Carcinogenesis* 2000;21:453–460. (*Mecanismos moleculares do reparo por excisão*.)

Hahn WC. Role of telomeres and telomerase in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2034–2043. (*Possíveis aplicações terapêuticas dos inibidores da telomerase*.)

Peltomaki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1174–1179. (*Pontos interessantes da fisiopatologia dos mecanismos de reparo do DNA*.)

Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 2002;108:171–182. (*Fisiopatologia do BRCA1 e do BRCA2*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 37 Farmacologia do Câncer: Síntese, Estabilidade e Manutenção do Genoma

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DA TIMIDILATO SINTASE ***Mecanismo — Inibem a timidilato sintase, diminuindo, assim, a disponibilidade celular de dTMP e causando morte celular por "falta de timina"***				
Fluoruracila (5-FU)	Câncer de mama Câncer gastrintestinal Câncer de pele (aplicação tópica)	*Aterosclerose coronariana, tromboflebite, úlcera gastrintestinal, mielossupressão, síndrome cerebelar, alterações visuais, estenose do sistema lacrimal* Alopecia, exantema, prurido, fotossensibilidade, distúrbio gastrintestinal, estomatite, cefaléia	Depressão grave da medula óssea Estado nutricional deficiente Infecção grave Deficiência de diidropirimidina desidrogenase Gravidez	A 5-FU é um análogo da uracila que, após modificação intracelular, inibe a timidilato sintase através de sua ligação ao sítio de desoxiuridilato (substrato) na enzima Além de inibir a timidilato sintase, a 5-FU interfere na síntese de proteína após incorporação do metabólito do fármaco FUTP ao mRNA Pode-se utilizar o ácido folínico para potencializar a ação da 5-FU
Capecitabina	Câncer colorretal metastático Câncer de mama	Iguais aos da fluoruracila	Deficiência de diidropirimidina desidrogenase Comprometimento renal grave	Pró-fármaco da 5-FU disponível por via oral
Pemetrexede	Câncer de pulmão de células não-pequenas Mesotelioma pleural maligno (em associação com cisplatina)	*Mielossupressão, angina, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, tromboflebite, lesão hepática, exantema cutâneo bolhoso* Fadiga, náusea, vômitos, diarréia, estomatite	Hipersensibilidade ao pemetrexede Comprometimento renal grave	O pemetrexede é um análogo do folato que, após modificação intracelular, inibe a timidilato sintase através de sua ligação ao sítio do metilenotetraidrofolato (co-fator) na enzima Co-administrado com ácido fólico e vitamina B12 para reduzir a toxicidade hematológica e gastrintestinal
INIBIDORES DO METABOLISMO DAS PURINAS ***Mecanismo — Os metabólitos inibem a IMPDH e outras enzimas sintéticas, interferindo, assim, na síntese de AMP e GMP***				
6-Mercaptopurina (6-MP) **Azatioprina**	Leucemia linfóide aguda, leucemia mielóide aguda, doença de Crohn (6-MP) Imunossupressão no transplante renal, artrite reumatóide, doença intestinal inflamatória (azatioprina)	*Pancreatite, mielossupressão, hepatotoxicidade, infecção* Gastrite	Gravidez	Aumento da eficiência e toxicidade pelo alopurinol A azatioprina é um pró-fármaco menos tóxico que a 6-MP A azatioprina é utilizada para imunossupressão de doenças auto-imunes
Pentostatina	Leucemia de células pilosas Linfoma de células T	*Arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, mielossupressão, hepatotoxicidade, neurotoxicidade, nefrotoxicidade, toxicidade pulmonar* Exantemas, calafrios com tremores, vômitos, mialgia, infecção das vias respiratórias superiores, febre	Hipersensibilidade à pentostatina	Inibidor seletivo da adenosina desaminase (ADA)
INIBIDORES RIBONUCLEOTÍDIO REDUTASE ***Mecanismo — Inibem a ribonucleotídio redutase, a enzima que converte ribonucleotídios em desoxirribonucleotídios***				
Hidroxiuréia	Neoplasias malignas hematológicas Câncer de cabeça e pescoço Melanoma Carcinoma ovariano Anemia falciforme (apenas em adultos)	*Mielossupressão, leucemia secundária com uso a longo prazo* Toxicidade gastrintestinal, úlcera de pele	Depressão grave da medula óssea	Diminui os radicais livres de tirosina críticos para o mecanismo de ação da ribonucleotídio redutase Na anemia falciforme, acredita-se que a hidroxiuréia atua através de aumento da hemoglogina F

(*Continua*)

Resumo Farmacológico — **Capítulo 37 Farmacologia do Câncer: Síntese, Estabilidade e Manutenção do Genoma** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
ANÁLOGOS DA PURINA E DA PIRIMIDINA QUE SE INCORPORAM AO DNA ***Mecanismo — A incorporação no DNA e no RNA resulta em inibição da DNA polimerase, com conseqüente morte celular***				
Tioguanina	Leucemia mielocítica aguda	*Mielossupressão, hiperuricemia, perfuração intestinal, hepatotoxicidade, infecção* Distúrbio gastrintestinal	Resistência prévia à tioguanina ou mercaptopurina	Análogo da guanina
Fosfato de fludarabina	Leucemia linfocítica crônica de células B Linfoma não-Hodgkin	*Aplasia da pele, anemia hemolítica auto-imune, mielossupressão, neurotoxicidade, pneumonia, infecção* Edema, distúrbio gastrintestinal, astenia, fadiga	Hipersensibilidade à fludarabina	Análogo de nucleotídio de purina
Cladribina	Leucemia de células pilosas Esclerose múltipla	*Neutropenia febril, mielossupressão, neurotoxicidade, infecção* Exantema, reação no local de injeção, náusea, cefaléia	Hipersensibilidade à cladribina	Análogo da purina
Citarabina (araC)	Leucemia linfóide aguda Leucemia mielóide aguda Leucemia mielóide crônica Leucemia meníngea Doença de Hodgkin Linfoma não-Hodgkin	*Mielossupressão, neuropatia, nefrotoxicidade, disfunção hepática, infecção* Tromboflebite, exantema, hiperuricemia, distúrbio gastrintestinal, úlceras da boca ou do ânus	Hipersensibilidade à citarabina	Análogo da citidina
Azacitidina	Síndrome mielodisplásica	*Mielossupressão, insuficiência renal* Edema periférico, distúrbio gastrintestinal, coma hepático, letargia, tosse, febre	Tumores hepáticos malignos avançados	Análogo da citidina
Gencitabina	Câncer pancreático Câncer de pulmão de células não-pequenas Câncer de mama Câncer ovariano Câncer vesical Sarcoma Doença de Hodgkin	*Mielossupressão, neutropenia febril, toxicidade pulmonar, hepatotoxicidade, síndrome hemolítico-urêmica* Febre, distúrbio gastrintestinal, elevação das enzimas hepáticas, edema, exantema, parestesias	Hipersensibilidade à gencitabina Gravidez	Análogo da citidina
AGENTES QUE MODIFICAM DIRETAMENTE A ESTRUTURA DO DNA: AGENTES ALQUILANTES ***Mecanismo — Ligam-se de modo covalente ao DNA, freqüentemente com ligação cruzada do DNA ou proteínas associadas***				
Ciclofosfamida	Doenças auto-imunes Leucemias e linfomas Micose fungóide avançada Neuroblastoma Câncer ovariano Retinoblastoma Câncer de mama Histiocitose maligna	*Mielossupressão, miocardiopatia, síndrome de Stevens-Johnson, cistite hemorrágica, azoospermia, pneumonia intersticial, infecção* Alopecia, distúrbio gastrintestinal, leucopenia, amenorréia	Grave depressão da função da medula óssea	A acroleína, um metabólito da ciclofosfamida, provoca cistite hemorrágica; é possível evitar esse efeito adverso com a co-administração de mesna

Mecloretamina **Melfalana** **Estramustina** **Clorambucila** **Mitomicina** **Tiotepa** **Carmustina** **Dacarbazina** **Procarbazina** **Altretamina**	Leucemia e doença de Hodgkin (mecloretamina) Linfoma (melfalana) Câncer de próstata (estramustina) Leucemia (clorambucila) Câncer gástrico e pancreático (mitomicina) Câncer de bexiga (tiotepa) Câncer cerebral (carmustina) Doença de Hodgkin (dacarbazina) Doença de Hodgkin (procarbazina) Câncer ovariano (altretamina)	*Iguais aos da ciclofosfamida*	Presença de doença infecciosa conhecida (mecloretamina) Tromboflebite ativa ou distúrbio tromboembólico (estramustina) Distúrbio da coagulação ou comprometimento renal (mitomicina) Disfunção hepática, renal ou medular (tiotepa) Grave depressão da medula óssea (procarbazina, altretamina) Toxicidade neurológica grave (altretamina)	A tiotepa é instilada diretamente na bexiga A carmustina é uma nitrosouréia que fixa um grupo carbamoil a proteínas-alvo
AGENTES QUE MODIFICAM DIRETAMENTE A ESTRUTURA DO DNA: COMPOSTOS DE PLATINA ***Mecanismo — Ligação cruzada de bases de guanina intrafita***				
Cisplatina **Carboplatina**	Cânceres genitourinários Cânceres pulmonares	*Nefrotoxicidade (cisplatina), mielossupressão, neuropatia periférica, ototoxicidade* Desequilíbrio eletrolítico	Grave depressão da medula óssea Comprometimento renal ou da audição	A cisplatina pode ser injetada por via intraperitoneal para tratamento do câncer ovariano A co-administração de amifostina com cisplatina pode limitar a nefrotoxicidade
Oxaliplatina	Câncer colorretal	*Neurotoxicidade aguda e persistente, mielossupressão, colite, disfunção hepática* Distúrbio gastrintestinal, dor lombar, tosse, febre	Hipersensibilidade à oxaliplatina	A neurotoxicidade aguda é exacerbada por exposição a temperaturas frias
AGENTES QUE MODIFICAM DIRETAMENTE A ESTRUTURA DO DNA: BLEOMICINA ***Mecanismo — Liga-se ao oxigênio e quela o Fe(II); liga-se ao DNA e resulta em rupturas de fitas através da geração de intermediários oxidativos***				
Bleomicina	Câncer testicular Doença de Hodgkin Linfoma não-Hodgkin Carcinoma de células escamosas	*Fibrose pulmonar, doença vascular, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, fenômeno de Raynaud, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, mielossupressão rara* Alopecia, exantema, hiperpigmentação, hipersensibilidade cutânea, distúrbio gastrintestinal, estomatite	Hipersensibilidade à bleomicina	Os efeitos sobre a função pulmonar limitam a dose e são irreversíveis
INIBIDORES DA TOPOISOMERASE ***Mecanismo — Inibem a topoisomerase I ou a topoisomerase II, resultando em quebra de fitas de DNA***				
Irinotecana **Topotecana**	Câncer colorretal (irinotecana) Câncer de pulmão de células pequenas, carcinoma cervical, câncer ovariano (topotecana)	*Diarréia potencialmente fatal, mielossupressão, neutropenia febril, disfunção hepática, doença pulmonar intersticial* Alopecia, eosinofilia	Depressão grave da medula óssea	A irinotecana e a topotecana são camptotecinas que inibem a topoisomerase I A ação é específica para a fase S

(*Continua*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 37 Farmacologia do Câncer: Síntese, Estabilidade e Manutenção do Genoma** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
Doxorrubicina **Daunorrubicina** **Epirrubicina**	Leucemias, linfomas, câncer de mama, câncer de bexiga, câncer da tireóide, câncer GI, nefroblastoma, osteossarcoma, câncer ovariano, carcinoma de células pequenas do pulmão, sarcoma de tecido mole (doxorrubicina) Leucemia linfóide aguda e leucemia mielóide aguda (daunorrubicina) Câncer de mama (epirrubicina)	*Insuficiência cardíaca (particularmente doxorrubicina), mielossupressão* Alopecia, exantema, distúrbio gastrintestinal	Insuficiência cardíaca preexistente Depressão grave da medula óssea Disfunção hepática grave (epirrubicina)	A doxorrubicina, a daunorrubicina e epirrubicina são antraciclinas que inibem a topoisomerase II Excretadas na bile (reduzir a dose em pacientes com disfunção hepática) A ação é específica para a fase G2
Etoposídeo **Teniposídeo**	Câncer testicular e de pulmão, leucemia (etoposídeo) Leucemia linfóide aguda, linfoma não-Hodgkin (teniposídeo)	Iguais aos da doxorrubicina	Hipersensibilidade ao etoposídeo ou teniposídeo	O etoposídeo e o teniposídeo são epipodofilotoxinas que inibem a topoisomerase II A ação é específica para as fases S tardia e G2
Ansacrina	Leucemia recorrente Câncer ovariano	*Alterações ECG, incluindo prolongamento do QT, íleo paralítico, mielossupressão, convulsão, azoospermia, hepatotoxicidade* Alopecia, distúrbio gastrintestinal	Hipersensibilidade à ansacrina	Inibe a topoisomerase II
AGENTES QUE INIBEM A POLIMERIZAÇÃO DOS MICROTÚBULOS ***Mecanismo — Ligam-se às subunidades de tubulina e impedem a polimerização dos microtúbulos***				
Vimblastina	Câncer testicular metastático Linfoma Sarcoma de Kaposi relacionado com a AIDS Câncer de mama Coriocarcinoma Histiocitose maligna Micose fungóide	*Mielossupressão, hipertensão, neurotoxicidade, azoospermia* Alopecia, dor óssea, distúrbio gastrintestinal	Infecção bacteriana Granulocitopenia significativa	A supressão da medula óssea limita a dose administrada
Vincristina	Leucemias Doença de Hodgkin Linfoma não-Hodgkin Rabdomiossarcoma Nefroblastoma	*Neuropatia periférica, miopatia, mielossupressão* Alopecia, distúrbio gastrintestinal, diplopia	Síndrome de Charcot-Marie-Tooth Uso intratecal	A neuropatia periférica limita a dose administrada
AGENTES QUE INIBEM A DESPOLIMERIZAÇÃO DOS MICROTÚBULOS ***Mecanismo — Ligam-se à tubulina polimerizada e inibem a despolimerização dos microtúbulos***				
Paclitaxel **Paclitaxel ligado à albumina**	Câncer ovariano Câncer de mama Câncer de pulmão de células não-pequenas Sarcoma de Kaposi relacionado com a AIDS	*Mielossupressão, toxicidade pulmonar, reação de hipersensibilidade grave, miopatia, neuropatia periférica* Alopecia, distúrbio gastrintestinal, artralgia	Neutropenia grave	A neuropatia periférica limita a dose administrada
Docetaxel	Câncer de mama Câncer gástrico Câncer de próstata Câncer de pulmão de células não-pequenas	*Mielossupressão, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de retenção hídrica resultando em edema grave, neuropatia, hepatotoxicidade, colite* Alopecia, distúrbio gastrintestinal, astenia, febre	Neutropenia grave	A mielossupressão limita a dose administrada

38

Farmacologia do Câncer: Transdução de Sinais

David A. Barbie e David A. Frank

Introdução
Caso
Bioquímica da Transdução de Sinais Intercelulares e Intracelulares
Fatores de Crescimento e Receptores de Fatores de Crescimento
Vias de Transdução de Sinais Intracelulares
Estrutura e Função do Proteassomo
Angiogênese
Classes e Agentes Farmacológicos
Antagonistas dos Receptores de Fatores de Crescimento e de Transdução de Sinais
Antagonistas do Receptor do EGF
Inibição do BCR-ABL/C-KIT/PDGFR
Inibidores de FLT3
Inibidores de JAK2
Inibição da Via de RAS/MAP Cinase
Inibidores do mTOR
Inibidores do Proteassomo
Inibidores da Angiogênese
Anticorpos Anti-VEGF
Inibidores do VEGFR
Talidomida e Lenalidomida
Anticorpos Monoclonais Específicos Contra Tumores
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

A terapia antineoplásica tradicional consiste em agentes dirigidos contra a replicação do DNA e a divisão celular. Esses fármacos exibem certo grau de seletividade contra as células cancerosas, que tendem a apresentar uma maior fração de crescimento e, em alguns casos, uma suscetibilidade aumentada à lesão do DNA em comparação com as células normais. Entretanto, a janela terapêutica desses fármacos é estreita, com conseqüente toxicidade para as células-tronco normais e efeitos adversos hematológicos e gastrintestinais. Com os avanços impressionantes da biologia básica das células tumorais nessas últimas décadas, e a identificação de numerosos oncogenes e genes supressores de tumor, existe o potencial de desenvolver agentes que tenham alvos mais específicos na circuitação molecular responsável pela proliferação descontrolada das células cancerosas. Um dos primeiros exemplos de um fármaco desse tipo é o modulador seletivo dos receptores de estrogênio, o **tamoxifeno** (ver Cap. 28), que tem sido um dos agentes mais ativos no tratamento do câncer de mama positivo para receptores de hormônios, com perfil relativamente modesto de efeitos adversos. Mais recentemente, o notável sucesso do **mesilato de imatinibe** no tratamento da leucemia mielógena crônica sugeriu que, em alguns casos, as células tumorais dependem de determinados oncogenes, como BCR-ABL, para a sua sobrevida. Este capítulo ressalta os princípios básicos da terapia do câncer dirigida contra alvos e fornece detalhes dos recentes avanços e tendências para o futuro.

■ Caso

M.W. é uma mulher de 65 anos de idade, com câncer pulmonar de células não-pequenas metastático. Nunca fumou, e o tumor primário consiste em adenocarcinoma com características bronquioalveolares. Foi inicialmente tratada com cisplatina e paclitaxel, porém o tumor está progredindo. Após discussão com o seu oncologista, M.W. é tratada com o inibidor do receptor do fator de crescimento da epiderme (EGFR) oral, o erlotinibe. Embora desenvolva exantema cutâneo e diarréia com esse tratamento, a paciente tolera bem a medicação. São efetuadas tomografias computadorizadas para reestadiamento 2 meses após o início do tratamento com erlotinibe. Os exames revelam uma notável redução na carga tumoral, e depois de 6 meses M.W. não apresenta nenhuma evidência residual de câncer. A determinação da seqüência do gene do EGFR de seu tumor primário revela uma mutação no domínio de cinase no códon 858, resultando em substituição da leucina por arginina (L858R). Infelizmente, M.W. desenvolve subseqüentemente resistência ao erlotinibe e sofre recidiva da doença. A realização de nova biópsia revela uma nova mutação no domínio do EGFR cinase no códon 790 (T790M). Decide participar de um estudo clínico do HKI-272, um inibidor irreversível do EGFR, que demonstrou ter atividade *in vitro* contra células de câncer pulmonar apresentando essa mutação.

QUESTÕES

■ **1.** De que maneira a sinalização através do EGFR promove o crescimento e a sobrevida das células?

- **2.** Através de que mecanismo o erlotinibe inibe o EGFR e o crescimento de células cancerosas?
- **3.** Como poderiam ser selecionados subgrupos de pacientes para terapia efetiva dirigida contra alvos?
- **4.** Quais os mecanismos responsáveis pela resistência à terapia dirigida para alvos e como essa resistência poderia ser superada?

BIOQUÍMICA DA TRANSDUÇÃO DE SINAIS INTERCELULARES E INTRACELULARES

FATORES DE CRESCIMENTO E RECEPTORES DE FATORES DE CRESCIMENTO

A estimulação do crescimento e da proliferação das células por sinais externos é mediada pela interação de fatores de crescimento com receptores específicos de superfície celular. Tipicamente, os receptores dos fatores de crescimento contêm um domínio extracelular de ligação do ligante, um domínio transmembrana hidrofóbico e uma cauda citoplasmática que possui atividade intrínseca de tirosinocinase ou uma proteína associada de tirosinocinase (Fig. 38.1A,B). Em geral, a ligação do fator de crescimento resulta em oligomerização do receptor, em mudança na conformação do domínio citoplasmático do receptor e em ativação da tirosinocinase. Subseqüentemente, os alvos intracelulares são fosforilados, propagando um sinal que culmina em progressão pelo ciclo celular e em proliferação celular.

Exemplo de um receptor de tirosinocinase é o **receptor do fator de crescimento da epiderme (EGFR)**, que possui atividade intrínseca de tirosinocinase e que pertence à família ErbB mais ampla de proteínas, incluindo EGFR (ErbB1), HER-2/*neu* (ErbB2), ErbB3 e ErbB4. A ligação do fator de crescimento da epiderme (EGF) ou do fator transformador de crescimento α (TGF-α) a EGFR resulta em homodimerização do receptor e propagação de um sinal de crescimento. Além disso, pode ocorrer heterodimerização entre membros da família, produzindo maior diversidade no sinal transduzido. Os receptores ErbB são expressos nas células epiteliais e, com freqüência, são ativados ou hiperexpressos numa variedade de carcinomas (por exemplo, o EGFR no câncer pulmonar de células não-pequenas e o HER-2/*neu* no câncer de mama).

Outros exemplos de receptores de tirosinocinase incluem o receptor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR), o receptor do fator de crescimento dos fibroblastos (FGFR), o c-KIT e a tirosinocinase semelhante a FMS (FLT-3). A sinalização através desses receptores ativa o crescimento de determinados tecidos hematopoéticos e mesenquimatosos, e observa-se freqüentemente uma desregulação desses receptores em distúrbios mieloproliferativos específicos, leucemias e sarcomas (Quadro 38.1).

Outros receptores hematopoéticos dependem da interação com uma tirosinocinase citoplasmática associada para a transdução de um sinal de crescimento. Por exemplo, os receptores de citocinas tipo I, como o receptor de eritropoetina (EpoR), o receptor de trombopoetina (TpoR) e o receptor do G-CSF (GCSFR), formam homodímeros especificamente orientados com a ligação do ligante, resultando em ativação da tirosinocinase associada a JAK2, levando a uma sinalização adicional e, por fim, ao crescimento da célula. A ocorrência de mutações ativadoras dos próprios receptores (por exemplo, EpoR)

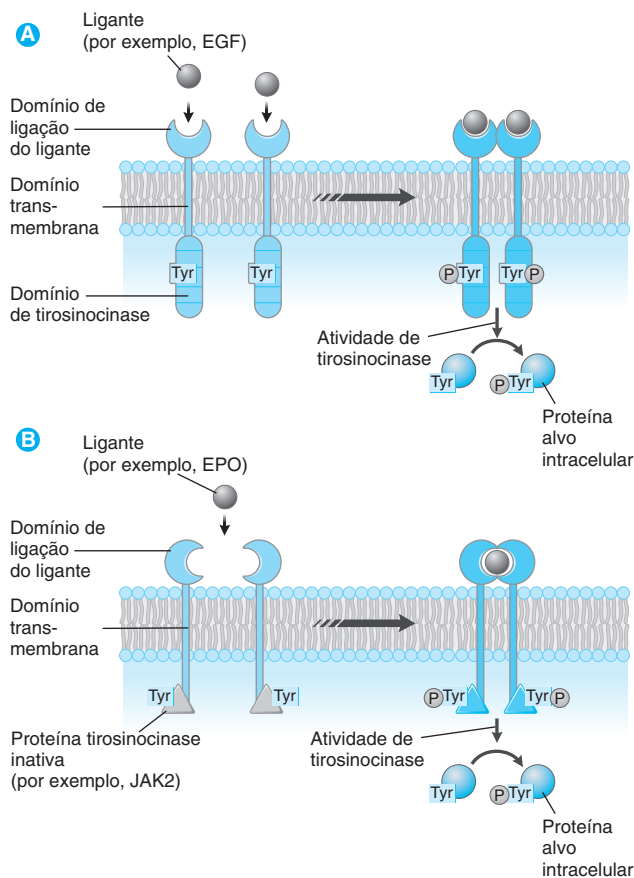



Fig. 38.1 Estrutura e função dos receptores dos fatores de crescimento. **A.** Os receptores de fatores de crescimento, exemplificados pelo receptor do fator de crescimento da epiderme (EGF), contêm um domínio de ligação do ligante extracelular, um domínio transmembrana hidrofóbico e um domínio citoplasmático com atividade intrínseca de tirosinocinase. A ligação do ligante resulta em homodimerização do receptor (ou em heterodimerização no caso de outros membros da família), deflagrando a ativação da tirosinocinase, a autofosforilação do receptor e a fosforilação de proteínas alvo intracelulares. **B.** Os receptores dos fatores de crescimento exemplificados pelos receptores de citocinas I (como o receptor de eritropoetina [EPO]) carecem de atividade intrínseca de tirosinocinase. Na verdade, esses receptores estão associados a proteínas intracelulares tirosinocinases, como JAK2. Com a dimerização do receptor induzida pelo ligante, a cinase associada é ativada e autofosforilada, resultando no recrutamento e na fosforilação de proteínas alvo intracelulares.

foi implicada em determinadas afecções, como a policitemia congênita. Recentemente, foi constatada a ocorrência de uma mutação ativadora de JAK2, resultando em conversão da valina em fenilalanina na posição 617 (V617F) numa maioria de pacientes com o distúrbio mieloproliferativo policitemia vera e em uma proporção significativa de pacientes com trombocitemia essencial e metaplasia mielóide com mielofibrose.

VIAS DE TRANSDUÇÃO DE SINAIS INTRACELULARES

A ativação de um receptor de fator de crescimento dá início à transdução de uma série de sinais intracelulares, culminando em eventos como entrada no ciclo celular, promoção da tradução de proteínas e crescimento celular e aumento da sobrevida da célula. Duas grandes categorias de vias ativadas por tirosinocinases de receptores incluem a via da **RAS-MAP cinase** e a via da **fosfatidilinositol-3-cinase** (PI3K)-AKT (Fig. 38.2).

QUADRO 38.1 Receptores de Tirosinocinases Associados ao Câncer

RECEPTOR DE TIROSINOCINASE	NEOPLASIA MALIGNA OU DISTÚRBIO MIELOPROLIFERATIVO
EGFR (ErbB1)	Câncer pulmonar de células não-pequenas Câncer de cabeça e pescoço Câncer de cólon Câncer pancreático Glioblastoma
HER-2/neu (ErbB2)	Câncer de mama Câncer ovariano Câncer de cabeça e pescoço
PDGFR	Síndrome hipereosinofílica Doença de mastócitos Dermatofibrossarcoma protuberante Tumor estromal gastrintestinal (TEGI)
FGFR3	Mieloma múltiplo Câncer de bexiga
c-KIT	Tumor estromal gastrintestinal (TEGI), mastocitose sistêmica
FLT-3	Leucemia mielógena aguda
RET	Neoplasia endócrina múltipla tipo 2 Carcinoma medular da tireóide familiar
c-MET	Carcinoma hepatocelular Melanoma Glioblastoma Neoplasias epiteliais

O gene *ras* de Kirsten foi inicialmente identificado como oncogene retroviral em ratos, e subseqüentemente foi constatado ter vários homólogos humanos, incluindo K-*ras*, H-*ras* e N-*ras*. A proteína (RAS) codificada pelo gene *ras* é dirigida para a membrana plasmática pela adição, mediada pela farnesiltransferase, de um grupo farnesil hidrofóbico à sua extremidade COOH terminal; esse processo específico traz a proteína RAS em estreita proximidade com receptores de tirosinocinases ativadas. Outras tirosinocinases não-receptoras intracelulares, como ABL e SRC, também originalmente identificadas como produtos de oncogenes, também podem ativar a sinalização através de RAS (Fig. 38.2A).

Com o processo de ativação através da ligação ao GTP, a RAS desencadeia uma série de eventos de fosforilação através das cinases RAF, MEK e ERK (MAP cinase), cujos alvos incluem fatores de transcrição que promovem a ativação de genes envolvidos na proliferação. Por exemplo, a ativação da transcrição da ciclina D resulta na expressão da ciclina D e sua ligação a seus parceiros catalíticos, as cinases ciclina-dependentes 4 e 6 (CDK4 e CDK6) (Fig. 38.3). Esses complexos iniciam a fosforilação da **proteína do retinoblastoma** (pRB), retirando, assim, a repressão do fator de transcrição E2F pela pRB. O E2F medeia a expressão de componentes do processo de replicação do DNA e de enzimas envolvidas na síntese de nucleotídios. Por conseguinte, a fosforilação da pRB pela ciclina D/CDK4/6 e dos complexos de ciclina-CDK subseqüentes resulta na transição da fase G1 para a fase S e em progressão pelo ciclo celular. Embora tudo isso possa parecer desnecessariamente complicado, essas cascatas de sinalização permitem a integração de diversos sinais extracelulares e intracelulares, a oportunidade de múltiplos pontos de controle por retroalimentação e a regulação rigorosa de eventos críticos, como a proliferação celular.

Uma segunda via importante de sinalização intracelular é controlada pela lipídio cinase **PI3K**. A estimulação de receptores para fatores de crescimento, como a insulina ou o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), leva comumente à ativação da PI3K, através de uma proteína associada de substrato do receptor de insulina (IRS). Os membros da família ErbB também podem ativar essa via através da fosfolipase C-γ (PLC-γ), e a proteína RAS também pode promover a sinalização através dessa via (Fig. 38.2B). A ativação do PI3K resulta em geração de fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3) a partir de fosfolipídios da membrana plasmática, ativação da cinase-1 fosfoinositídio-dependente (PDK-1) através de translocação para a membrana celular e fosforilação de AKT por PDK-1. Essa via é regulada negativamente pela lipídio fosfatase PTEN, que degrada o PIP3. Os efeitos distais da ativação de AKT incluem a promoção da tradução e o crescimento celular pelo alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR). Além disso, a fosforilação dos fatores de transcrição da família cabeça bifurcada (*forkhead*) (FOXO) pela AKT resulta em sua exclusão do núcleo, impedindo a expressão dos genes envolvidos na parada do ciclo celular, resistência ao estresse e apoptose. Por conseguinte, o efeito final da ativação da via PI3K-AKT consiste em promover a sobrevida da célula.

A sinalização através dos receptores de citocina tipo I está associada à ativação da via **JAK-STAT** (Fig. 38.2C). Os receptores dos fatores de crescimento, como EGFR, bem como as tirosinocinases intracelulares, como SRC, também podem sinalizar através da ativação de **STAT**, uma família de proteínas que transitam do citoplasma para o núcleo e deste para o citoplasma a fim de regular diretamente a transcrição. A ativação das JAK ou Janus cinases, através de transfosforilação induzida pela dimerização do receptor, permite o recrutamento de proteínas STAT através de seus domínios SH2. A seguir, as proteínas STAT são fosforiladas, levando à formação de homodímeros ou heterodímeros mediados pelo domínio SH2, que sofrem translocação para o núcleo, regulando a transcrição.

ESTRUTURA E FUNÇÃO DO PROTEASSOMO

Os processos celulares essenciais, como a progressão pelo ciclo celular e a apoptose, também são regulados em nível pós-tradução pela degradação de proteínas. Um dos principais sistemas envolvidos nesse controle é a **via da ubiquitina-proteassomo**, constituída por três enzimas cujos alvos consistem em proteínas específicas para conjugação da ubiquitina e destruição pelo proteassomo (Fig. 38.4A). A **ubiquitina** é uma proteína de 9-kDa, cujo nome deriva de sua distribuição disseminada pelos tecidos e conservação através dos eucariotas. A primeira enzima envolvida no processo, a E1, utiliza o ATP para ativar a ubiquitina. A segunda enzima da cascata, a E2, é uma enzima de conjugação da ubiquitina que transporta transitoriamente a ubiquitina e atua juntamente com a terceira enzima, a ubiquitina ligase E3, para formar uma cadeia de poliubiquitina, que é transferida para a proteína-alvo em um resíduo de lisina interno.

A E1 é inespecífica, e existem diferentes enzimas E2 de conjugação da ubiquitina, com grau limitado de especificidade. O componente de ubiquitina ligase das E3 é responsável, em grande parte, pela especificidade da proteína alvo. A família RING de ligases da E3 contém um domínio RING *finger* característico, com resíduos de histidina e cisteína conservados,

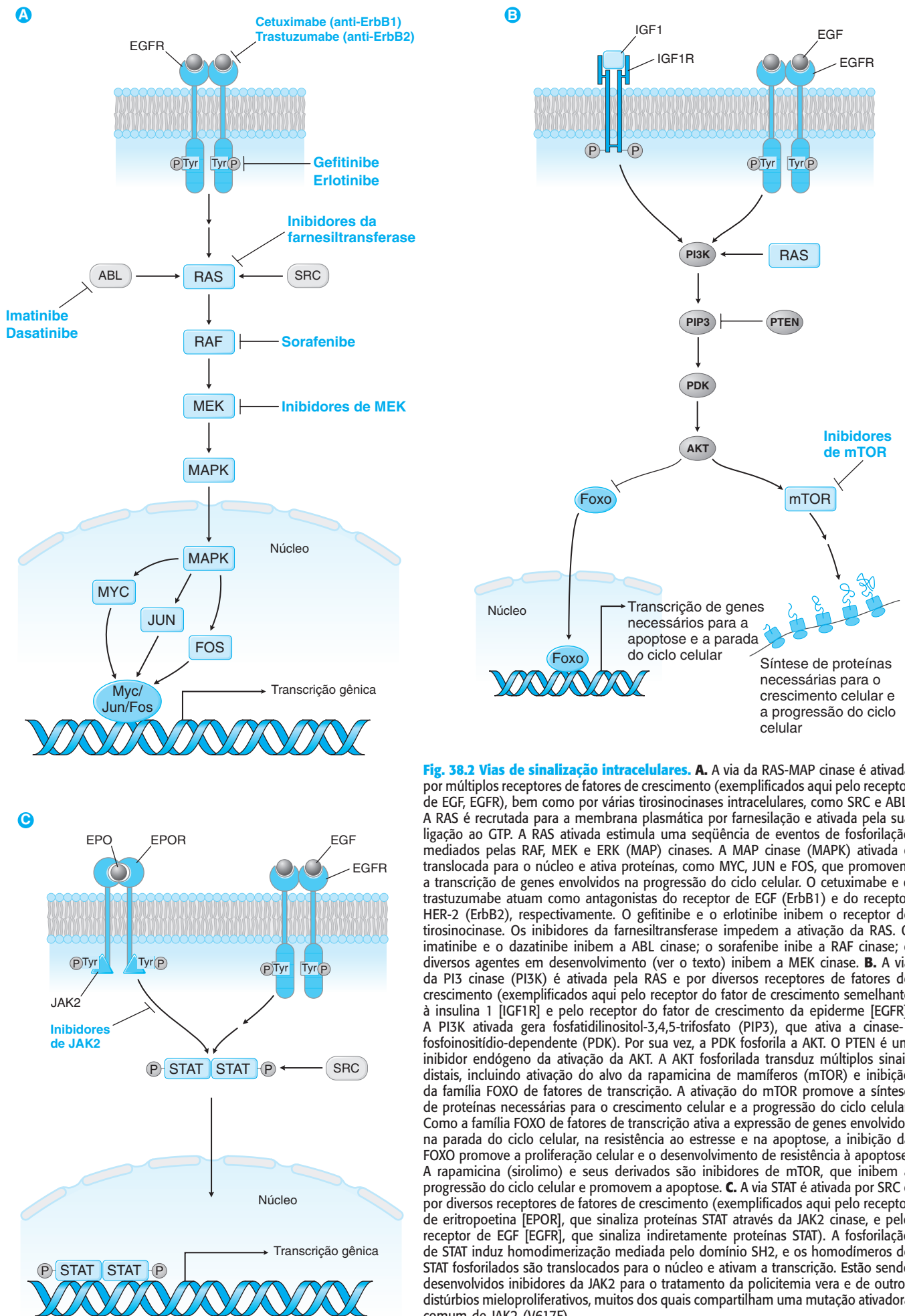



Fig. 38.2 Vias de sinalização intracelulares. A. A via da RAS-MAP cinase é ativada por múltiplos receptores de fatores de crescimento (exemplificados aqui pelo receptor de EGF, EGFR), bem como por várias tirosinocinases intracelulares, como SRC e ABL. A RAS é recrutada para a membrana plasmática por farnesilação e ativada pela sua ligação ao GTP. A RAS ativada estimula uma seqüência de eventos de fosforilação mediados pelas RAF, MEK e ERK (MAP) cinases. A MAP cinase (MAPK) ativada é translocada para o núcleo e ativa proteínas, como MYC, JUN e FOS, que promovem a transcrição de genes envolvidos na progressão do ciclo celular. O cetuximabe e o trastuzumabe atuam como antagonistas do receptor de EGF (ErbB1) e do receptor HER-2 (ErbB2), respectivamente. O gefitinibe e o erlotinibe inibem o receptor de tirosinocinase. Os inibidores da farnesiltransferase impedem a ativação da RAS. O imatinibe e o dazatinibe inibem a ABL cinase; o sorafenibe inibe a RAF cinase; e diversos agentes em desenvolvimento (ver o texto) inibem a MEK cinase. **B.** A via da PI3 cinase (PI3K) é ativada pela RAS e por diversos receptores de fatores de crescimento (exemplificados aqui pelo receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 [IGF1R] e pelo receptor do fator de crescimento da epiderme [EGFR]. A PI3K ativada gera fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), que ativa a cinase-1 fosfoinositídio-dependente (PDK). Por sua vez, a PDK fosforila a AKT. O PTEN é um inibidor endógeno da ativação da AKT. A AKT fosforilada transduz múltiplos sinais distais, incluindo ativação do alvo da rapamicina de mamíferos (mTOR) e inibição da família FOXO de fatores de transcrição. A ativação do mTOR promove a síntese de proteínas necessárias para o crescimento celular e a progressão do ciclo celular. Como a família FOXO de fatores de transcrição ativa a expressão de genes envolvidos na parada do ciclo celular, na resistência ao estresse e na apoptose, a inibição da FOXO promove a proliferação celular e o desenvolvimento de resistência à apoptose. A rapamicina (sirolimo) e seus derivados são inibidores de mTOR, que inibem a progressão do ciclo celular e promovem a apoptose. **C.** A via STAT é ativada por SRC e por diversos receptores de fatores de crescimento (exemplificados aqui pelo receptor de eritropoetina [EPOR], que sinaliza proteínas STAT através da JAK2 cinase, e pelo receptor de EGF [EGFR], que sinaliza indiretamente proteínas STAT). A fosforilação de STAT induz homodimerização mediada pelo domínio SH2, e os homodímeros de STAT fosforilados são translocados para o núcleo e ativam a transcrição. Estão sendo desenvolvidos inibidores da JAK2 para o tratamento da policitemia vera e de outros distúrbios mieloproliferativos, muitos dos quais compartilham uma mutação ativadora comum de JAK2 (V617F).

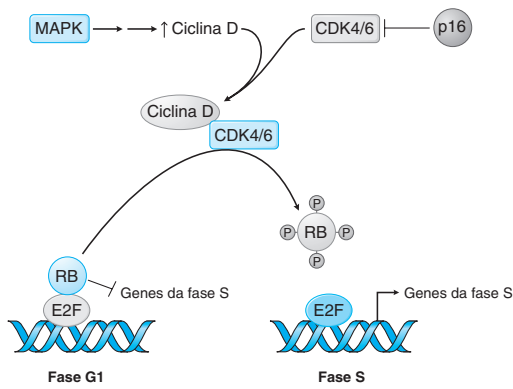



Fig. 38.3 Regulação da transição G1/S do ciclo celular. A ativação da MAP cinase resulta em aumento da expressão das ciclinas do tipo D. A ciclina D liga-se a seus parceiros catalíticos, as cinases 4 e 6 ciclina-dependentes (CDK4 e CDK6), que fosforilam a proteína do retinoblastoma (RB). A fosforilação da RB libera a repressão transcricional que exerce nos genes da fase S, permitindo ao fator de transcrição E2F ativar a transcrição de genes necessários para a entrada na fase S. Esses genes incluem a ciclina E, bem como a DNA polimerase e as enzimas envolvidas na síntese de nucleotídios. A ciclina E liga-se a seu parceiro catalítico CDK2, que fosforila ainda mais a RB, criando uma alça de retroalimentação positiva que impulsiona as células na fase S (*não ilustrada*). O sistema CDK2/CDK4/CDK6 é contrabalançado por inibidores de cinases ciclina-dependentes (CDKI), como p16, que inibe CDK4/6, e p21 e p27, que inibem CDK2 (*não ilustradas*).

complexados com dois íons Zn^{2+} centrais. As E3 ligases podem ser subdivididas em RING E3 de subunidades simples e em complexos de múltiplas subunidades, como a família de proteínas Skp1-Cullin-F-box (SCF) de ligases E3. Nestes últimos complexos, o componente em RING *finger*, Rbx, é distinto do componente de especificidade, a proteína F-box, assim denominada devido a um motivo característico identificado pela primeira vez na ciclina F.

Uma vez seletivamente ubiquitinadas, as proteínas constituem alvos para degradação pelo proteassomo 26S, que consiste em uma partícula cilíndrica encontrada tanto no citoplasma quanto no núcleo. A subunidade 20S central é o componente catalítico com múltiplos sítio s proteolíticos, enquanto o componente regulatório 19S medeia a ligação de proteínas conjugadas à ubiquitina e apresenta múltiplas ATPases envolvidas no desdobramento e liberação de substrato na câmara 20S central. Os substratos são clivados progressivamente, com degradação completa de uma proteína antes da entrada da próxima proteína. Segmentos peptídicos curtos, com comprimento médio de 6 a 10 aminoácidos, são expelidos e subseqüentemente hidrolisados a seus aminoácidos componentes no citosol.

A regulação da degradação de proteína ocorre, em grande parte, no nível da E3 ubiquitina ligase e governa aspectos essenciais do controle do ciclo celular, da apoptose e de outros processos celulares importantes (Fig. 38.4B). Por exemplo, a CBL é uma E3 ubiquitina ligase RING de uma única subunidade cujo alvo consiste em membros da família EGFR fosforilados para degradação. Além disso, tanto as ciclinas quanto os inibidores de cinase ciclina-dependentes constituem importantes alvos para degradação por proteassomo mediada pela ubiquitina. O complexo promotor de anáfase é um complexo de E3 ligase contendo RING multiproteína que é ativado por fosforilação tardia na mitose, desencadeando a degradação da ciclina B e a progressão através da mitose. A regulação da transição da

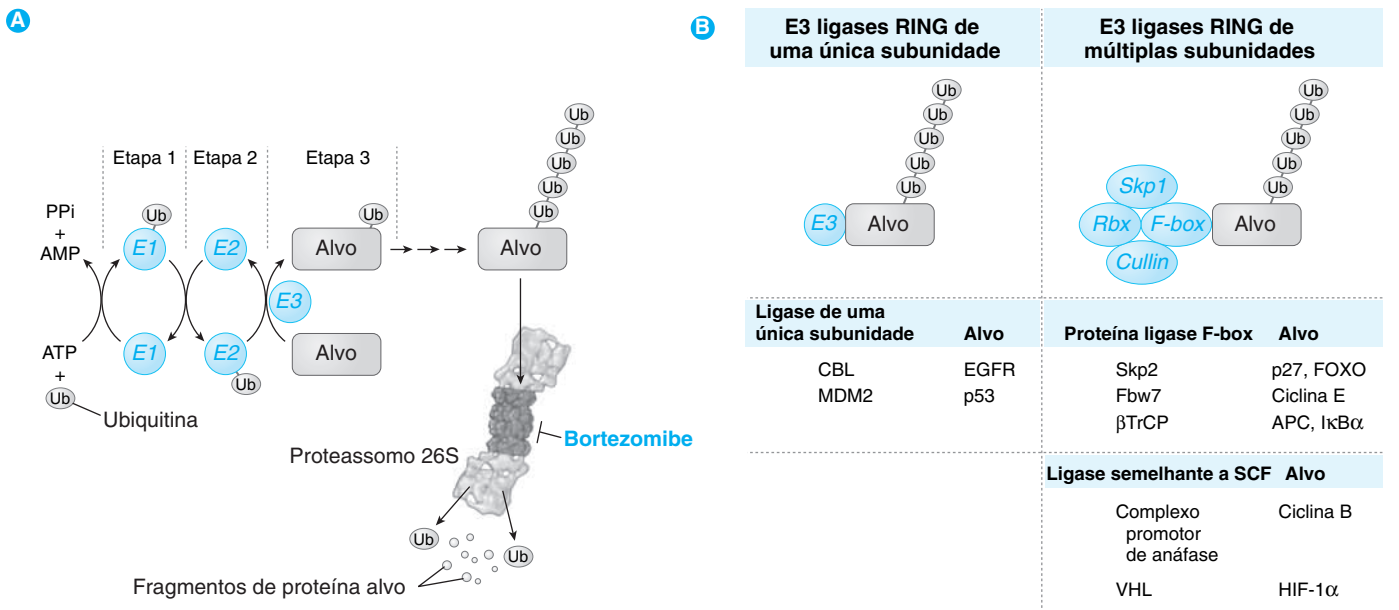



Fig. 38.4 A via de ubiquitina-proteassomo. A. A ubiquitina (Ub) é ativada por conjugação ATP-dependente com E1, a primeira enzima da via. A seguir, a ubiquitina ativada passa do sítio ativo de cisteína da E1 para o sítio ativo de cisteína da enzima conjugadora de ubiquitina, E2, que atua de modo coordenado com a ligase da ubiquitina E3, fixando a ubiquitina a alvos protéicos. A poliubiquitinação de proteínas alvo resulta em seu reconhecimento pelo proteassomo 26S, que consiste em uma subunidade regulatória externa 19S e em uma câmara central interna 20S. O proteassomo medeia a degradação proteolítica da proteína alvo em fragmentos peptídicos curtos. O bortezomibe é um inibidor do proteassomo, que foi aprovado para uso no tratamento do mieloma múltiplo e que está em fase de investigação para uso em outras neoplasias malignas. **B.** A família RING de ubiquitina ligases E3 consiste em enzimas de uma única subunidade **(à esquerda)** e em complexos protéicos de múltiplas subunidades **(à direita)**. As ligases de uma única subunidade incluem CBL, cujo alvo é o EGFR para degradação, e MDM2, cujo alvo é a p53 para degradação. Os complexos de E3 ligase RING de múltiplas subunidades incluem membros da família de SCF e semelhante a SCF, assim denominados pelas suas subunidades Skp1, Cullin e proteína F-box. O componente protéico F-box medeia a especificidade da proteína-alvo; por exemplo, o alvo de SKP2 é a p27 e FOXO para degradação, o alvo de Fbw7 é a ciclina E para degradação, e o alvo de βTrCP é APC e IκBα para degradação. Os complexos de ligase semelhante a SCF incluem o complexo promotor de anáfase, cujo alvo é a ciclina B para degradação, e VHL, cujo alvo é a subunidade α do fator induzível de hipoxia 1 (HIF-1α) para degradação.

fase G1-S é mediada, em parte, pelo inibidor de cinase ciclina-dependente p27, que inibe os complexos de ciclina E/CDK2 e de ciclina A/CDK2. A degradação de p27 é regulada por outra SCF E3 ligase, que se liga a p27 através de seu componente de especificidade F-box, Skp2. Por conseguinte, a hiperexpressão de Skp2, que é encontrado em diversos tipos de tumores, pode promover a progressão através do ciclo celular pela degradação de p27. A degradação de FOXO por Skp2 constitui um segundo mecanismo pelo qual a hiperexpressão de Skp2 pode promover a tumorigênese. Outro complexo de SCF E3 ligase regula a atividade da ciclina E, que serve de alvo para degradação através da proteína F-box, Fbw7. A perda da Fbw7 foi implicada na progressão de tumores, devido a níveis elevados de ciclina E.

Outro exemplo de E3 ligase que desempenha um papel crítico na regulação da apoptose e do ciclo celular é a MDM2, uma E3 ligase de RING *finger* de subunidade simples, cujo alvo é a p53 para degradação. A ativação da MDM2 está ligada ao comprometimento do processo de apoptose e à promoção da tumorigênese através da perda de p53. A MDM2 também é inibida pela proteína $p14^{ARF}$ que compartilha o mesmo *locus* genômico do inibidor CDK4/6, p16. A ruptura desse *locus*, que constitui um dos eventos mais comuns no câncer, leva, em última análise, à inativação de p53 e pRB.

Outras vias celulares essenciais reguladas pela degradação do proteassomo mediada pela ubiquitina incluem as vias de sinalização WNT e do fator nuclear capa B (NFκB). Ambas as vias constituem alvos para a proteína F-box comum, βTrCP, que reconhece substratos fosforilados (Fig. 38.5). A ativação da sinalização WNT impede a fosforilação da β-catenina, que permite o seu escape do reconhecimento por βTrCP e ligação da ubiquitina mediada por SCF E3, resultando em translocação da β-catenina para o núcleo com seus parceiros TCF/LEF e em ativação da transcrição de genes, como myc e ciclina D1. Essa via também é regulada pelo gene da *polipose adenomatosa do colo* (APC), que forma parte do complexo que promove a fosforilação e destruição subseqüente da β-catenina. A perda do APC nas células colorretais impede a fosforilação da β-catenina, resultando em seu acúmulo e na promoção do câncer. A proteína do F-box, βTrCP, também regula a sinalização através de NFκB, que é inibido pela sua associação com o inibidor de NFκB (IκB). A fosforilação do IκB pela IκB cinase permite a ligação da βTrCP e a ativação da destruição do IκB mediada pelo proteassomo. Essa liberação da atividade de IκB permite a translocação de NFκB para o núcleo e a ativação da transcrição de genes envolvidos na proliferação e inflamação.

ANGIOGÊNESE

Os tumores sólidos precisam desenvolver uma neovasculatura para sustentar o seu crescimento e sobreviver a condições de hipoxia. A angiogênese tumoral é um processo complexo envolvendo diversos fatores pró-angiogênicos e antiangiogênicos distintos. A família do **fator de crescimento endotelial vascular** (VEGF) de proteínas e receptores emergiu como regulador-chave desse processo. A família do VEGF consiste em sete ligantes, incluindo o VEGF-A, -B, -C, -D, -E e o fator de crescimento da placenta (PIGF)-1 e -2 (Quadro 38.2). Esses ligantes possuem afinidades variáveis pelos principais receptores do VEGF, o VEGFR1 (também conhecido como Flt-1), o VEGFR2 (Flk-1/KDR) e VEGFR3 (Flt-4). Os receptores do VEGF são receptores de tirosinocinases. As neuropilinas (NRP-1 e -2) são co-receptores que carecem de um domínio de sinalização intracelular e que potencializam a ligação do ligante ao VEGFR1 e ao VEGFR2. O VEGFR1 e o VEGFR2 são expressos sobre o endotélio vascular e desempenham funções essenciais na sinalização da angiogênese, enquanto a sinalização através do VEGFR3 parece desempenhar um importante papel na linfangiogênese (isto é, desenvolvimento de novos vasos linfáticos). Foi constatado que o VEGFR2, que parece ser o principal receptor pró-angiogênico do VEGF-A, sinaliza através de uma via de RAF/MAP cinase para promover a proliferação das células endoteliais, bem como através de uma via PI3K/AKT para promover a sobrevida das células endoteliais. O VEGF também induz poderosamente a permeabilidade vascular, utilizando vias de sinalização semelhantes para promover a formação de organelas vesiculares nas células transendoteliais e para abrir junções interendoteliais. A invasão e a migração das células endoteliais é promovida pela ativação de metaloproteinases e serina proteases da matriz e pela reorganização da actina intracelular.

A ativação do VEGF é mediada por determinados estímulos, como hipoxia, citocinas e fatores de crescimento, e por uma variedade de oncogenes e genes supressores de tumor. A regulação da resposta à hipoxia é mediada pela proteína de **von Hippel-Lindau** (VHL), um componente de um complexo de E3 ubiquitina ligase RING semelhante a SCF, cujo alvo é o **fator induzível por hipoxia 1α (HIF-1α)** para destruição (Fig. 38.6). A perda do VHL constitui o evento de definição na síndrome de VHL hereditária e constitui um achado freqüente no carcinoma renal esporádico de células claras.

Em condições de normoxia, o HIF-1α sofre hidroxilação oxigênio-dependente, permitindo a ligação do VHL e a degradação subseqüente mediada pela ubiquitina. Durante a hipoxia, o VHL é incapaz de ligar-se ao HIF-1α, permitindo a sua translocação para o núcleo e emparelhamento com seu parceiro de ligação HIF-1β, ativando a transcrição de genes induzíveis por hipoxia, como VEGF, PDGF-β e TGF-α. Dessa maneira, a angiogênese é estimulada por condições hipóxicas e pela ativação inapropriada do HIF-1, devido à perda da expressão do VHL nos tumores.

As citocinas como a IL-1 e a IL-6, bem como as prostaglandinas e a ativação da COX-2, também podem estimular a produção do VEGF. Foi também constatado que a sinalização através de membros da família do EGFR, PDGFR e receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1R) induz a expressão do VEGF. Por fim, a ativação de oncogenes, como *RAS*, *SRC* e *BCR-ABL,* e a inativação de genes supressores tumorais, como *p53* e *PTEN*, podem resultar na produção do VEGF, promovendo, assim, a angiogênese e a manutenção do tumor.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE FATORES DE CRESCIMENTO E DE TRANSDUÇÃO DE SINAIS

A identificação de vias específicas que sofrem desregulação em certos tumores propicia o uso potencial de componentes-chave dessas vias como alvos, de uma maneira mais seletiva. Enquanto as vias dos fatores de crescimento e da transdução de sinais anteriormente descritas são ativas durante a fisiologia celular normal, alguns tumores podem tornar-se dependentes de determinada via para o seu crescimento e sobrevida. Por outro lado, nas células normais, a redundância das vias de sinalização proporciona uma compensação, exemplificada pela observação de que a inativação do gene *EGFR* no camundongo produz

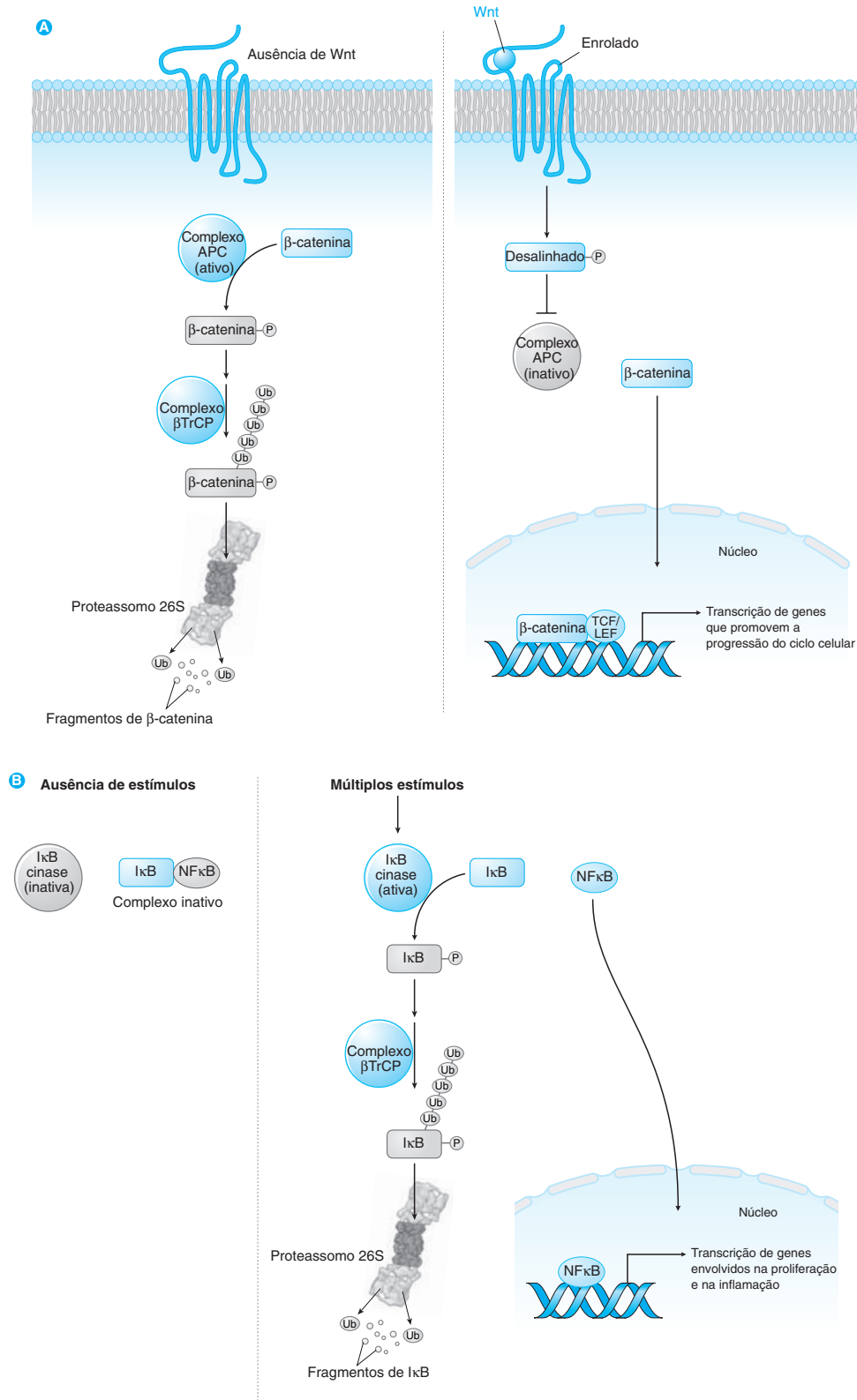



Fig. 38.5 Via de sinalização de WNT e via de NFκB. A. Na ausência de sinalização de WNT, a β-catenina é fosforilada pelo complexo protéico da polipose adenomatosa do colo (APC). A β-catenina fosforilada é reconhecida por βTrCP e, dessa maneira, atua como alvo para degradação através do proteassomo mediado pela ubiquitina. A ativação da sinalização WNT inibe a função do APC, permitindo o acúmulo de β-catenina e sua translocação para o núcleo. No núcleo, a β-catenina forma um complexo com seus parceiros TCF/LEF e ativa a transcrição de genes que promovem a progressão do ciclo celular. A perda hereditária ou adquirida de APC permite o acúmulo de β-catenina, contribuindo para a oncogênese no câncer de cólon. **B.** De forma semelhante, a proteína IκB serve de alvo para degradação através do proteassomo mediado pela ubiquitina em conseqüência da fosforilação pela IκB cinase e reconhecimento pela βTrCP. Na ausência de estímulos, IκB liga-se ao NFκB, inibindo-o. Na presença de estímulos, a degradação de IκB pelo proteassomo propicia a translocação do NFκB para o núcleo e a ativação da transcrição dos genes envolvidos na proliferação e inflamação.

QUADRO 38.2 Receptores do Fator de Crescimento Endotelial Vascular

RECEPTOR	EXPRESSÃO TECIDUAL	CO-RECEPTORES	LIGANTES
VEGFR1	Endotélio vascular	Neuropilina-1	VEGF-A
	Células hematopoéticas	Neuropilina-2	VEGF-B
	Células musculares lisas		PIGF-1
	Osteoclastos		PIGF-3
VEGFR2	Endotélio vascular	Neuropilina-1	VEGF-A
	Células neuronais	Neuropilina-2	VEGF-E
VEGFR3	Endotélio vascular	Nenhum	VEGF-C
	Endotélio linfático		VEGF-D
	Monócitos e macrófagos		

VEGFR, receptor do fator de crescimento endotelial vascular.

defeitos mínimos. Por conseguinte, a janela terapêutica desses novos agentes dirigidos contra alvos específicos tende a ser mais ampla que a da quimioterapia citotóxica tradicional, com diferente espectro de efeitos adversos.

Antagonistas do Receptor do EGF

Gefitinibe e Erlotinibe

A expressão do *EGFR* nas células epiteliais e a sua amplificação e/ou ativação numa proporção significativa de cânceres pulmonares de células não-pequenas (CPCNP) levaram ao desenvolvimento de pequenas moléculas de inibidores do EGFR e à sua avaliação em pacientes com CPCNP avançado. O primeiro desses agentes a ser testado foi o **gefitinibe**, um fármaco biodisponível por via oral que compete com a ligação do ATP ao domínio de tirosinocinase citoplasmático do EGFR. O gefitinibe é um inibidor reversível da atividade da tirosinocinase. Em pacientes com CPCNP metastático, submetidos a múltiplos esquemas quimioterápicos anteriores, as taxas de resposta ao gefitinibe foram da ordem de 10% em estudos conduzidos nos Estados Unidos e de 20% em estudos clínicos realizados no Japão e na Europa. Durante esses estudos, foi constatado que os pacientes com tendência a responder ao gefitinibe consistiam em mulheres, não-fumantes, asiáticas, com histologia broncoalveolar.

Tendo em vista as respostas notáveis obtidas em alguns casos, foi feito o seqüenciamento do gene do EGFR a par-

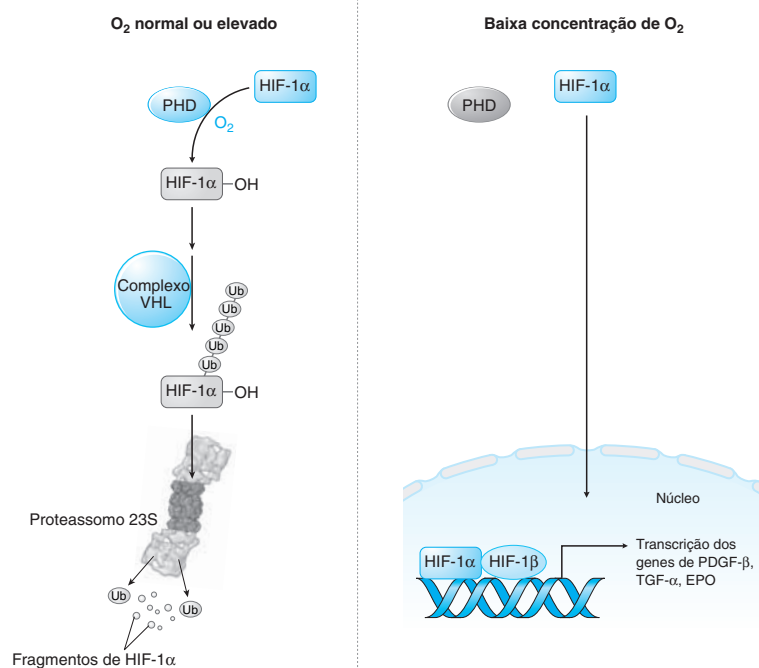



Fig. 38.6 Regulação da resposta à hipoxia. Em condições de concentrações normais ou elevadas de oxigênio, o fator induzível por hipoxia 1α (HIF-1α) é hidroxilado (numa reação que depende do oxigênio) pela prolil hidroxilase PHD. O HIF-1α hidroxilado é reconhecido pela VHL e, portanto, torna-se alvo para degradação pelo proteassomo mediado pela ubiquitina. A PHD é inativa em condições de baixa concentração de oxigênio, permitindo o acúmulo de HIF-1α e sua translocação para o núcleo. No núcleo, o HIF-1α forma um complexo com HIF-1β e ativa a transcrição de genes induzíveis por hipoxia, como *VEGF*, *PDGF-β*, *TGF-α* e *eritropoetina* (EPO).

tir de tumores desses pacientes. Foi constatada a presença de mutações ativadoras comuns no domínio de cinase do EGFR, incluindo L858R e deleções *in frame* estendendo-se pelas posições 746 e 753. Essas mutações intensificam a atividade de tirosinocinase em resposta ao EGF e aumentam a sensibilidade ao gefitinibe. Os sinais gerados por esses EGFR mutantes ativam seletivamente as vias AKT e STAT, levando à promoção da sobrevida da célula. Por conseguinte, a triagem de tumores à procura dessas mutações pode permitir a seleção de pacientes com tendência a apresentar uma resposta aumentada ao gefitinibe.

O **erlotinibe** é uma pequena molécula inibidora do EGFR clinicamente ativa por via oral, semelhante ao gefitinibe. Ambos os fármacos produziram resultados semelhantes nos estudos de fase II, com efeitos adversos similares, incluindo exantema cutâneo e diarréia. Entretanto, estudos de fase III randomizados demonstraram um benefício estatisticamente significativo de sobrevida para o erlotinibe, mas não para o gefitinibe. Em conseqüência, o erlotinibe foi aprovado pela FDA como tratamento de segunda ou de terceira linha do CPCNP metastático. Nos estudos randomizados conduzidos, a resposta não se limitou a pacientes com mutações do EGFR, mas também foi observado em pacientes com amplificação do gene *EGFR*. Além disso, comparações randomizadas de quimioterapia convencional com ou sem inibidores do EGFR não demonstram qualquer benefício para a população como um todo, mas revelaram um aumento da taxa de resposta em pacientes que apresentavam mutações do *EGFR*. No momento atual, estão sendo conduzidos estudos clínicos para determinar a eficiência do tratamento com gefitinibe ou com erlotinibe numa fase mais precoce da terapia em pacientes cujos tumores expressam mutações ativadoras do EGFR.

Foi constatado que os pacientes que respondem inicialmente ao erlotinibe ou ao gefitinibe, mas que desenvolvem subseqüentemente resistência, apresentam uma única mutação secundária, T790M, dentro do domínio da EGFR cinase. Os receptores do EGF que exibem ambas as mutações ativadoras e a mutação T790M apresentam uma redução de sua sensibilidade à inibição pelo erlotinibe e gefitinibe. Foi constatado que inibidores irreversíveis do EGFR mais recentes, que atuam através de ligação cruzada covalente com o receptor, superam a resistência gerada pela mutação T790M. Além disso, o desenvolvimento de resistência *in vitro* é impedido mediante tratamento inicial com esses inibidores irreversíveis do EGFR. Um desses inibidores, o HKI-272, está sendo objeto de testes clínicos atuais em pacientes que desenvolveram resistência ao erlotinibe ou gefitinibe. Outras abordagens para aumentar a eficácia da inibição do EGFR por pequenas moléculas incluem o desenvolvimento de inibidores como o **lapatinibe**, que inibe tanto o EFGR quanto o ErbB2 (HER-2).

O erlotinibe demonstrou ter atividade contra uma ampla variedade de outras neoplasias malignas epiteliais nas quais ocorre expressão excessiva do EGFR, incluindo câncer de cólon, câncer pancreático e câncer de cabeça e pescoço. O EGFR está freqüentemente amplificado, com mutação ou hiperexpresso em pacientes com glioblastoma; entretanto, são observadas taxas de resposta de apenas 10 a 20% com o uso de inibidores do EGFR, de modo semelhante a pacientes com CPCNP avançado. Em uma proporção significativa de pacientes com glioblastoma, foi identificada uma variante de deleção genômica do EGFR constitutivamente ativa, EGFRvIII. Como esse receptor mutante também depende da sinalização de PI3K/AKT, foi aventada a hipótese de que a perda de PTEN poderia comprometer a resposta a inibidores do EGFR nesse contexto, ativando independentemente a AKT (Fig. 38.2B). Com efeito, a co-expressão do EGFRvIII e PTEN no glioblastoma correlaciona-se com uma resposta ao erlotinibe.

Cetuximabe e Trastuzumabe

As estratégias para o uso da sinalização por membros da família do EGFR como alvo também incluíram o desenvolvimento de anticorpos monoclonais que se ligam com alta afinidade ao domínio extracelular de ligação de ligante do receptor. Um exemplo desses anticorpos é o **cetuximabe**, um anticorpo monoclonal IgG1 murino/humano quimérico que se liga ao EGFR (ErbB1) com alta especificidade e com maior afinidade do que os ligantes fisiológicos, o EGF ou TGF-α. Foi constatado que o cetuximabe, quando administrado em combinação com irinotecana, melhora as taxas de resposta nos cânceres colorretais que expressam o EGFR.

Os principais efeitos adversos do cetuximabe assemelham-se àqueles dos inibidores do EGFR, incluindo exantema cutâneo e diarréia. É interessante assinalar que o desenvolvimento de exantema cutâneo devido ao cetuximabe constitui um indicador de resposta do tumor, refletindo, talvez, o grau de bloqueio do EGFR pelo cetuximabe. Quando utilizado como único agente, o cetuximabe intensifica a eficácia da radioterapia no câncer de cabeça e pescoço localmente avançado, melhorando o controle locorregional e a sobrevida global em comparação com a radioterapia apenas. Até o momento, foram observados efeitos menos notáveis no CPCNP, onde as mutações do EGFR não fornecem uma previsão sobre a responsividade ao cetuximabe.

O **trastuzumabe,** outro anticorpo monoclonal IgG murino/humano quimérico, é dirigido contra o ErbB2 (HER-2). Cerca de 25 a 30% dos cânceres de mama estão associados a uma amplificação e expressão excessiva de *Her2/neu*; esses cânceres também exibem um comportamento mais agressivo. O HER2 amplifica o sinal gerado por outros membros da família do ErbB através da formação de heterodímeros. O trastuzumabe infra-regula o HER-2 e, portanto, rompe essa sinalização. O trastuzumabe possui atividade significativa em tumores mamários com níveis elevados de amplificação de HER-2. *In vivo,* o trastuzumabe também parece induzir citotoxicidade celular anticorpo-dependente e inibir a angiogênese. Além de sua atividade intrínseca nos casos de câncer avançado e câncer metastático, o tratamento dos cânceres de mama com amplificação de HER-2 com trastuzumabe como adjuvante após ressecção aumenta a eficácia da quimioterapia e reduz a taxa de recidiva em 50%. O principal efeito adverso do trastuzumabe consiste em cardiotoxicidade, particularmente quando utilizado em associação com antraciclinas.

O **pertuzumabe** é outro anticorpo novo em fase de desenvolvimento. Esse agente liga-se a um epítopo sobre HER-2, distinto do epítopo reconhecido pelo trastuzumabe, e impede estericamente a associação do HER-2 com outros membros da família de ErbB. Como o HER-2 é um dos principais parceiros de dimerização utilizado por essa família de receptores de fatores de crescimento, foi sugerido que a inibição pelo pertuzumabe interrompe a sinalização de todos os membros da família do EGFR, podendo ser efetivo na presença de níveis mais baixos de expressão de HER-2.

Inibição do BCR-ABL/C-KIT/PDGFR

Mesilato de Imatinibe

O **mesilato de imatinibe** é um inibidor da tirosinocinase de pequeno peso molecular, que foi inicialmente desenvolvido como

derivado da 2-fenilaminopirimidina específico contra o PDGFR. Subseqüentemente, foi constatado ser o imatinibe um potente inibidor de ABL cinases, incluindo a proteína de fusão BCR-ABL gerada em conseqüência da translocação cromossômica t(9;22) (cromossomo Filadélfia) que ocorre na **leucemia mielógena crônica** (LMC), e verificou-se também que esse agente inibe o receptor de tirosinocinase C-KIT. *O mesilato de imatinibe é o exemplo canônico de um agente terapêutico com alvo específico, visto que a BCR-ABL é exclusivamente expressa por células leucêmicas e é essencial para a sua sobrevida.*

Estudos iniciais realizados *in vitro* demonstraram que o mesilato de imatinibe inibe poderosamente e de modo específico o crescimento das células que expressam BCR-ABL. A avaliação subseqüente de uma formulação oral em camundongos demonstrou uma supressão do crescimento de tumores humanos BCR-ABL-positivos, com efeitos adversos mínimos. Um estudo de fase I do mesilato de imatinibe em pacientes com LMC na fase crônica produziu resultados impressionantes, com normalização das contagens hematológicas (resposta hematológica) em 95% dos pacientes e redução significativa das células com cromossomo Filadélfia (resposta citogenética) em 41% dos pacientes. Em um estudo de fase III que comparou o mesilato de imatinibe com tratamento convencional com interferona e citarabina em pacientes com LMC na fase crônica, o mesilato de imatinibe foi superior, com taxa de resposta hematológica de 95% e respostas citogenéticas completas em 76% dos pacientes. O tratamento da fase acelerada ou blástica da LMC com mesilato de imatinibe é menos efetivo, porém está associado a algumas respostas. O mesilato de imatinibe é relativamente bem tolerado, e seus principais efeitos adversos consistem em edema superficial, náusea, cãibras musculares, exantema cutâneo e diarréia.

Apesar das taxas impressionantes de resposta hematológica e citogenética na fase crônica da LMC, a avaliação dos produtos de transcrição de BCR-ABL residuais por PCR com transcriptase reversa (RT-PCR) revelou que apenas 39% dos pacientes apresentam uma resposta molecular completa, constituindo uma medida muito mais sensível das células leucêmicas residuais. Os estudos preliminares sugerem que, em comparação com a dose padrão de 400 mg, o tratamento inicial com 800 mg de mesilato de imatinibe pode aumentar a freqüência de respostas moleculares, porém à custa de uma maior freqüência de efeitos adversos; todavia, esses resultados estão sendo atualmente avaliados em um estudo randomizado. Em vista do desenvolvimento relativamente recente do mesilato de imatinibe, é necessário proceder a um acompanhamento a longo prazo para determinar a persistência dessas respostas obtidas com o transcorrer do tempo.

A mutação do C-KIT, o receptor do fator de células-tronco (SCF), é observada freqüentemente nos **tumores estromais gastrintestinais** (TEGI) e no distúrbio mieloproliferativo, a **mastocitose sistêmica**. Nos TEGI, as mutações e as deleções *in frame* de C-KIT são tipicamente encontradas no domínio justamembrana, resultando em ativação constitutiva da tirosinocinase na ausência de ligante. Por outro lado, na mastocitose sistêmica, a mutação ativadora de C-KIT característica, D816V, encontra-se dentro do próprio domínio de cinase. Embora tenha sido constatada uma atividade significativa do mesilato de imatinibe nos tumores estromais gastrintestinais avançados, esse agente demonstrou ser, em grande parte, ineficaz no tratamento da mastocitose sistêmica, devido a uma atuação inefetiva sobre o alvo de C-KIT cinases com mutação D816V.

A **síndrome hipereosinofílica idiopática**, bem como uma variante da mastocitose sistêmica com eosinofilia, caracteriza-se pela expressão da proteína de fusão FIPL1-PDGFRA, que é gerada por uma deleção cromossômica intersticial, resultando em sinalização constitutiva através de PDGFRA. A inibição de PDGFRA mediante tratamento com mesilato de imatinibe demonstrou ser uma abordagem terapêutica bem-sucedida em ambas as condições.

Dasatinibe e Nilotinibe

Os estudos cristalográficos realizados mostraram que o alvo do mesilato de imatinibe consiste no sítio de ligação de ABL ao ATP apenas quando a alça de ativação da cinase encontra-se fechada, estabilizando, assim, a proteína numa conformação inativa. Foi observado o desenvolvimento de resistência clínica ao mesilato de imatinibe em alguns pacientes com LMC, algumas vezes devido a uma amplificação de BCR-ABL, porém mais freqüentemente devido à aquisição de mutações de resistência. Apenas uma fração dessas mutações interfere diretamente na ligação do fármaco, enquanto a maioria das mutações afeta a capacidade da ABL de adotar a conformação fechada à qual se liga o mesilato de imatinibe.

Uma segunda classe de inibidores da tirosinocinase, os duplos inibidores SRC-ABL, pode ligar-se ao sítio de ligação do ATP da ABL, independentemente do estado de conformação da alça de ativação. Um desses fármacos, o **dasatinibe** (BMS-354825), possui eficácia significativamente maior do que o mesilato de imatinibe contra BCR-ABL de tipo selvagem; além disso, inibe a atividade da maioria das isoformas de BCR-ABL clinicamente relevantes e resistentes ao mesilato de imatinibe, à exceção da mutação T315I.

Outra abordagem baseada na estrutura para melhorar a eficácia do mesilato de imatinibe tem sido substituir o grupo N-metilpiperazina por grupos de ligação alternativos, levando ao desenvolvimento do **nilotinibe** (AMN107). À semelhança do dasatinibe, a afinidade do nilotinibe pela BCR-ABL de tipo selvagem é significativamente maior que a do mesilato de imatinibe, e o nilotinibe inibe a maioria dos mutantes resistentes ao imatinibe, à exceção de T315I. Tanto o dasatinibe quanto o nilotinibe possuem atividade em pacientes com LMC que desenvolveram resistência ao mesilato de imatinibe, e ambos estão sendo objeto de testes clínicos adicionais. Ambos os fármacos também superam a resistência da mutação C-KIT D816V *in vitro* e estão sendo testados em pacientes com mastocitose sistêmica.

Inibidores de FLT3

Uma das mutações mais comuns observada na **leucemia mielógena aguda** (LMA), que ocorre em cerca de 25 a 30% dos pacientes, envolve uma duplicação interna em série dentro do domínio justamembrana do receptor de tirosinocinase FLT3. Essa mutação resulta em dimerização independende do ligante e ativação da sinalização através das vias RAS/MAPK e STAT. Foram desenvolvidos vários inibidores de FLT3 que demonstram uma atividade antileucêmica *in vitro*. Vários agentes experimentais, como PKC412, demonstraram atividade como agentes isolados em pacientes com recidiva da LMA ou com LMA refratária apresentando mutações de FLT3. Estão sendo realizados estudos para examinar se os inibidores de FLT3 podem melhorar o desfecho em associação com a quimioterapia convencional. Um desses agentes, PKC412, também é um potente inibidor da mutação de C-KIT e da mutação de resistência D816V e também está sendo avaliado em pacientes com mastocitose sistêmica.

Inibidores de JAK2

Apesar do sucesso do mesilato de imatinibe no tratamento da LMC, a base genética dos outros **distúrbios mieloproliferativos** principais (policitemia vera, trombocitemia essencial e metaplasia mielóide com mielofibrose) era, até recentemente, obscura. Hoje em dia, tornou-se evidente que uma mutação ativadora comum de JAK2 (V617F) está na base da sinalização e proliferação aberrantes na maioria dos casos, embora ainda não se tenha esclarecido como uma mutação pode levar a esse espectro de distúrbios. A mutação V617F é observada no domínio de pseudocinase da JAK2, e a ruptura dessa região auto-inibitória leva a uma atividade não-controlada da cinase. As células que contêm a mutação JAK2 V617F têm o seu crescimento inibido e sofrem apoptose em resposta a inibidores específicos de JAK2 *in vitro*. Por conseguinte, estão sendo desenvolvidos inibidores de JAK2 para o tratamento da policitemia vera, da trombocitemia essencial e da metaplasia mielóide com mielofibrose.

Inibição da Via de RAS/MAP Cinase

A mutação oncogênica de *ras* constitui um dos eventos mais comuns nos processos malignos, ocorrendo em cerca de 30% dos cânceres humanos. Com freqüência, são observadas mutações de K-*ras* no câncer de pulmão de células não-pequenas, no câncer colorretal e no carcinoma pancreático, enquanto mutações H-*ras* são encontradas nos cânceres renais, de bexiga e da tireóide. Ocorrem mutações de N-*ras* no melanoma, no carcinoma hepatocelular e nas neoplasias malignas hematológicas. Todavia, apesar da freqüência dessas mutações, a inibição da RAS tem sido, até o momento, difícil e só produziu sucesso clínico mínimo. Os esforços têm sido envidados, em sua maioria, no alvo de farnesilação da RAS e inibição dos efetores distais.

A farnesilação da RAS é essencial para a sua associação à membrana plasmática e ativação subseqüente. Foram desenvolvidos diversos inibidores da farnesiltransferase (FTI) que inibem a farnesilação da RAS. Embora esses inibidores demonstrem uma atividade contra a RAS *in vitro*, algumas RAS mutantes exibem resistência, e existem numerosos outros alvos de farnesilação que poderiam ser inibidos pelos FTI, sendo provavelmente responsáveis pelos efeitos citotóxicos desses fármacos. Os FTI testados clinicamente incluem o **tipifarnibe** e o **lonafarnibe**. O tipifarnibe demonstrou ter atividade na LMA em recidiva/refratária, embora as respostas pareçam não depender de mutações do *ras*. Os testes clínicos dos FTI em tumores sólidos ainda não tiveram sucesso.

Imediatamente abaixo da RAS, encontra-se a serina/treonina cinase RAF, que fosforila MEK, que, por sua vez, fosforila a MAP cinase, levando à ativação de fatores de transcrição (Fig. 38.2A). Existem três membros da família RAF: A-RAF, B-RAF e C-RAF. Recentemente, foram detectadas mutações ativadoras de B-RAF em uma proporção significativa de melanomas malignos, e a sua presença também é observada em menor freqüência nos cânceres pulmonar, colorretal, ovariano e da tireóide. O **sorafenibe** foi inicialmente planejado como inibidor do C-RAF, porém também demonstra uma elevada atividade inibitória contra o B-RAF, tanto do tipo selvagem quanto mutante. O sorafenibe demonstrou ter atividade significativa contra linhagens de células do melanoma que contêm mutações B-RAF ativadoras, e esse fármaco está sendo atualmente objeto de testes clínicos para uso no tratamento do melanoma. O sorafenibe também inibe a atividade de tirosinocinase do VEGFR-2 e PDGFR-β e possui eficácia clínica demonstrada no tratamento do carcinoma de células renais.

Existem dois homólogos do MEK, o MEK1 e o MEK2, ambos com dupla atividade de serina-treonina e tirosinocinase, fosforilando e ativando ERK1 e ERK2. O CI-1040 é um inibidor altamente ativo de MEK1 e MEK2. Os testes clínicos iniciais com CI-1040 em pacientes com tumores sólidos demonstraram alguma atividade, porém com características farmacocinéticas desfavoráveis. Foram desenvolvidos inibidores de MEK de segunda geração mais potentes e biodisponíveis, que estão sendo submetidos a estudos clínicos.

Um importante conceito emergente é a necessidade de identificar subgrupos específicos de tumores sensíveis a agentes dirigidos contra alvos específicos, exemplificados pela sensibilidade do CPCNP com mutação do EGFR ao gefitinibe e ao erlotinibe. Uma abordagem atual consiste em identificar perfis de expressão gênica que sejam marcadores de ativação de oncogenes. Por exemplo, um perfil de expressão gênica específico foi caracterizado para ativação de RAS, e esse perfil correlaciona-se com a mutação de RAS e a ativação da via RAS em linhagens celulares e amostras de tumores. Apenas as linhagens celulares que exibem perfis de expressão gênica em concordância com a ativação de RAS respondem aos FTI *in vitro*. Por conseguinte, a seleção de pacientes para estudos clínicos com base nessa abordagem pode enriquecer a atividade clínica de certos agentes como os FTI. Outra abordagem tem sido a identificação de subgrupos de perfis de ativação da via RAS capazes de prever uma responsividade à inibição distal de determinados alvos, como MEK. A comparação de linhagens celulares com mutações de N-RAS ativadoras com linhagens celulares que apresentam mutações de B-RAF ativadoras mostrou que apenas estas últimas linhagens celulares exibem uma alta sensibilidade ao inibidor de MEK, CI-1040, possivelmente pelo fato de o MEK ser mais imediatamente distal ao RAF. Por conseguinte, a seleção de pacientes com tumores que contêm mutações de B-RAF para estudos clínicos de inibidores de MEK tem o potencial de produzir uma maior eficácia.

Inibidores do mTOR

A sinalização através da via PI3K/AKT leva à ativação distal do alvo da rapamicina de mamífero (mTOR). O mTOR é uma serina-treonina cinase que regula múltiplas funções celulares, incluindo o crescimento e a proliferação das células, através de ativação da tradução. A regulação do mTOR é efetuada, em parte, por ativação da proteína S6 cinase ($p70^{S6k}$) do ribossomo 40S e inativação da proteína de ligação de 4E (4E-BP1) que regula a tradução de certos mRNA. Observa-se uma atividade desregulada do mTOR em uma ampla variedade de neoplasias malignas nas quais a via de PI3K é ativada ou a PTEN é perdida. Além disso, síndromes de hamartoma, como a esclerose tuberosa, resultam em ativação do mTOR. O complexo protéico da esclerose múltipla (TSC1/2) atua como intermediário entre AKT e mTOR: a TSC1/2 nativa inibe o mTOR, e a ativação de AKT resulta em fosforilação de TSC1/2 e desrepressão subseqüente do mTOR.

O TOR foi originalmente identificado através de triagem à procura de mutações em leveduras que conferiam resistência à rapamicina, e, subseqüentemente, foi descoberto o mTOR como o seu homólogo em mamíferos. A **rapamicina** (também conhecida como **sirolimo**) liga-se à FKBP12, um membro da família de proteínas de ligação de FK506, e o complexo rapamicina–FKBP12 liga-se ao mTOR, inibindo a sua atividade. Além de suas propriedades imunossupressoras, a rapamicina promove a inibição do ciclo celular, a apoptose e a inibição da angiogênese ao bloquear a tradução de alvos distais do mTOR,

como a ciclina D1, c-MYC, a proteína antiapoptótica BAD e o HIF-1α.

Na atualidade, diversos derivados da rapamicina estão sendo submetidos a testes clínicos numa ampla variedade de neoplasias malignas, incluindo o **tensirolimo** (CCI-779) e o **everolimo** (RAD001). Ambos são ésteres solúveis análogos da rapamicina, que exercem inibição dependente da dose sobre o crescimento das células tumorais *in vitro*. O tensirolimo forneceu evidências de atividade em vários estudos clínicos de fase II no carcinoma de células renais, no câncer de mama e no linfoma não-Hodgkin de células do manto. Os efeitos tóxicos observados incluíram exantema cutâneo, mucosite, trombocitopenia e leucopenia.

É provável que determinados subgrupos de pacientes sejam beneficiados pelos inibidores do mTOR, e os futuros estudos clínicos deverão ser planejados de acordo. Por exemplo, no carcinoma de células renais, foi constatado que a ativação do HIF-1α, devido à perda da expressão de VHL, sensibiliza as células à inibição pelo mTOR, podendo explicar a atividade clínica do tensirolimo em um subgrupo de pacientes. Os pacientes com glioblastoma e perda de PTEN podem ser particularmente responsivos à inibição do mTOR, devido à ativação da via PI3K/AKT nessa neoplasia maligna. Além disso, como a sinalização do EGFR também depende dessa via, a terapia de combinação utilizando inibidores do EGFR e inibidores do mTOR está sendo explorada.

INIBIDORES DO PROTEASSOMO

Tendo em vista o papel da degradação pelo proteassomo mediado pela ubiquitina na regulação do ciclo celular, na apoptose e em vários outros processos envolvidos na transformação neoplásica, foram testados inibidores do proteassomo tanto *in vitro* quanto *in vivo* para seus efeitos antitumorais. A pequena molécula **bortezomibe**, um dipeptídio com um componente boronato ligado, possui alta afinidade e especificidade contra um alvo de resíduo de treonina N-terminal ativo dentro da subunidade catalítica 20S do proteassomo (Fig. 38.4A). O bortezomibe induz a inibição do crescimento e a apoptose das células tumorais, com relativamente poucos efeitos tóxicos sobre as células normais. Clinicamente, os efeitos do bortezomibe são reversíveis, exigindo a administração de doses intravenosas duas vezes por semana.

O bortezomibe possui acentuada eficácia *in vitro* contra linhagens celulares derivadas do mieloma múltiplo, do linfoma, da leucemia linfocítica crônica, do câncer de cabeça e pescoço, do câncer de próstata e de uma variedade de outros tumores sólidos. O bortezomibe também demonstrou ter considerável eficácia em estudos clínicos de pacientes com mieloma múltiplo em recidiva ou refratário, com taxa de resposta global de 35% e taxa de resposta completa de 10% em um estudo de fase II e com taxas de resposta e sobrevida superiores em comparação com a terapia glicocorticóide padrão em um estudo de fase III. Os principais efeitos adversos consistem em neuropatia, trombocitopenia e neutropenia. Com base nesses resultados, o bortezomibe foi aprovado para o tratamento do mieloma múltiplo refratário. Em virtude de seu perfil relativamente modesto de efeitos adversos, o bortezomibe também foi incorporado em esquemas de combinação para terapia primária do mieloma múltiplo, produzindo algumas das taxas mais altas de resposta registradas até hoje nessa doença. Além disso, o bortezomibe está sendo testado como única medicação e em associação com quimioterapia convencional em uma ampla variedade de outras neoplasias malignas.

Foram propostos diversos mecanismos para explicar a eficácia do bortezomibe no mieloma múltiplo. Um desses mecanismos envolve a inibição do NFκB através da utilização de IκB (Fig. 38.5B). Como o NFκB ativa a transcrição de genes que promovem a proliferação celular e que bloqueiam a apoptose em resposta à inflamação e a outros estímulos, seria de esperar que o antagonismo dessas ações pelo bortezomibe resultasse em inibição do crescimento e apoptose. Um segundo mecanismo proposto envolve o acúmulo de proteínas com dobramento incorreto, levando à morte celular. A exemplo dos plasmócitos a partir dos quais se originam, as células do mieloma múltiplo sintetizam grandes quantidades de imunoglobulinas. O proteassomo pode desempenhar um importante papel na degradação de proteínas com dobramento incorreto nessas células, e a inibição da função do proteassomo pelo bortezomibe pode ser fatal nessa situação. Foi também sugerido que o bortezomibe pode resultar em estabilização de inibidores de CDK e da p53. Com efeito, a mutação de *p53* está associada ao desenvolvimento de resistência ao bortezomibe. Um segundo mecanismo de resistência ao bortezomibe envolve um aumento na expressão da proteína do choque térmico 27 (HSP-27), e estão sendo desenvolvidas abordagens visando à inibição das proteínas do choque térmico para superar a resistência ao bortezomibe e aumentar a sua eficácia.

INIBIDORES DA ANGIOGÊNESE

O reconhecimento do papel primário no VEGF e de seus receptores na regulação da angiogênese levou ao desenvolvimento de estratégias para bloquear a função do VEGF como maneira de romper a vasculatura tumoral. Até o momento, as abordagens mais bem-sucedidas incluem o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra o VEGF ou o VEGFR e pequenas moléculas inibidoras do domínio de tirosinocinase do VEGFR.

Anticorpos Anti-VEGF

O **bevacizumabe** é um anticorpo IgG1 monoclonal murino humanizado recombinante, dirigido contra o VEGF-A, um dos principais membros pró-angiogênicos da família do VEGF. Em modelos murinos, o bloqueio do VEGF com um anticorpo monoclonal inibe a angiogênese e o crescimento de xenoenxertos de tumores humanos. Os estudos clínicos preliminares foram planejados para testar a eficácia do bevacizumabe no carcinoma de células renais metastático, visto que a maioria desses cânceres hiperexpressa o VEGF em conseqüência da perda de VHL e ativação do HIF-1. O tratamento de pacientes com carcinoma de células renais refratário com bevacizumabe como único agente resultou em melhora significativa da sobrevida sem progressão da neoplasia, embora a taxa de resposta tenha sido de apenas 10%.

A incorporação do bevacizumabe em esquemas de quimioterapia padrão produziu maior sucesso em diversos tipos de tumores. A adição do bevacizumabe à quimioterapia para o câncer de colo metastático produziu uma melhora significativa nas taxas de resposta e na sobrevida mediana de aproximadamente 15 a 20 meses. Foi também constatada uma melhora da sobrevida mediana em conseqüência da adição do bevacizumabe à carboplatina e ao paclitaxel no tratamento do CPCNP, embora pacientes com metástases cerebrais, histologia de células escamosas e tumores centrais tenham sido excluídos desses estudos, visto que a ocorrência de sangramento intratumoral poderia resultar em hemorragia cerebral potencialmente fatal ou hemoptise grave. Foram também observados benefícios no

câncer de mama, e estão sendo conduzidos estudos clínicos para determinar a eficácia do agente em outros tumores sólidos, como o câncer ovariano e o câncer pancreático.

A potencialização da quimioterapia citotóxica pelo bevacizumabe e a sua atividade modesta como agente isolado sugerem que o seu mecanismo de ação pode não ser tão simples quanto a indução de hipoxia tumoral e a privação de nutrientes. Foi constatado que a ativação da sinalização do VEGFR aumenta a permeabilidade vascular, resultando em elevadas pressões do líquido intersticial nos tumores. Foi postulado que essa alta pressão de líquido intersticial impede a liberação ótima da quimioterapia para o tumor, e, com efeito, foi constatado que a inibição do VEGF com bevacizumabe diminui a permeabilidade vascular, reduz a pressão do líquido intersticial e melhora a liberação do fármaco nos tumores.

Os efeitos adversos do bevacizumabe consistem em proteinúria, hipertensão, risco de trombose ou sangramento e comprometimento da cicatrização de feridas.

Inibidores do VEGFR

Outras estratégias visando inibir a sinalização do VEGF incluíram o desenvolvimento de anticorpos monoclonais dirigidos contra o VEGFR e pequenas moléculas inibidoras da atividade da VEGFR tirosinocinase. As pequenas moléculas inibidoras do VEGFR possuem interesse especial, visto que vários desses agentes inibem múltiplos receptores de tirosinocinase (Quadro 38.3). Por exemplo, o ZD6474 inibe o VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3, bem como o EGFR. Tendo em vista a eficácia demonstrada do bevacizumabe e do erlotinibe no tratamento do CPCNP, presumivelmente através da inibição do VEGF e do EGFR, respectivamente, o ZD6474 está sendo avaliado em esquemas de combinação para pacientes com CPCNP.

O tratamento do carcinoma renal de células claras fornece outro exemplo de como a ampla atividade desses agentes pode ser utilizada. A perda de VHL e a ativação do HIF-1 resultam na expressão do VEGF, do PDGF-β e do TGF-α em uma proporção significativa desses tumores, e a inibição do VEGF apenas com bevacizumabe só produziu benefício modesto em pacientes com carcinoma renal metastático. Recentemente, foi observada uma atividade mais significativa com os inibidores dos receptores de tirosinocinase, o **sunitinibe** (SU11248), que inibe o VEGFR-1, o VEGFR-2 e o PDGFR, e o **sorafenibe**, que inibe não apenas o B-RAF, mas também o VEGFR-1, o VEGFR-2 e o PDGFR. Devido à natureza refratária do carcinoma de células renais à quimioterapia tradicional, o desenvolvimento e o uso desses novos agentes, com base numa compreensão mais profunda da biologia das células tumorais, representam um grande avanço no tratamento desse tumor. Pode-se observar uma melhora adicional das taxas de resposta através da associação desses agentes com fármacos que produzem bloqueio adicional da sinalização do TGF-α através do EGFR, como o erlotinibe.

Outros inibidores do VEGF, que consistem em pequenas moléculas, não demonstraram produzir respostas equivalentes àquelas do bevacizumabe. Por exemplo, no câncer colorretal metastático, os esquemas de combinação envolvendo o **vatalanibe** (PTK-787), que inibe o VEGFR-1 e VEGFR-2, ainda não demonstraram produzir uma melhora na sobrevida sem progressão da neoplasia. Outros estudos com agentes semelhantes estão em andamento, e é provável que a atividade desses agentes seja específica do contexto.

QUADRO 38.3 Inibidores dos Receptores do Fator de Crescimento Endotelial Vascular

INIBIDORES DE VEGFR TIROSINOCINASE	ALVOS
Sunitinibe (SU11248)	VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR
Sorafenibe (Bay 93-4006)	VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR, B-RAF
AG013736	VEGFR-1, VEGFR-2
Vatalanibe (PTK-787)	VEGFR-1, VEGFR-2
ZD-6474	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, EGFR

VEGFR, receptor do fator de crescimento endotelial vascular.

Talidomida e Lenalidomida

A **talidomida** é um derivado sintético do ácido glutâmico que demonstrou ter propriedades sedativas e antieméticas e que foi comercializado fora dos Estados Unidos em meados da década de 1950 como tratamento para a êmese em mulheres grávidas. Tragicamente, foi descoberto que a talidomida é teratogênica e provoca graves deformidades de desenvolvimento, incluindo parada do desenvolvimento dos membros (focomelia). Subseqüentemente, foi constatado que a talidomida possui propriedades imunomoduladoras, inibindo a síntese do TNF-α e apresentando eficácia no tratamento do eritema nodoso da hanseníase (ENH). Além disso, foi aventada a hipótese de que o desenvolvimento anormal dos membros causado pela talidomida era devido a propriedades antiangiogênicas, e, com efeito, foi constatado que a talidomida inibe a angiogênese induzida pelo fator de crescimento dos fibroblastos básico (bFGF). Foi também demonstrado que a talidomida co-estimula as células T. Em virtude de sua associação de propriedades, a talidomida é, hoje em dia, considerada como **fármaco imunomodulador** (IMiD).

Como o aumento da densidade microvascular na medula óssea está associado a um desfecho sombrio no mieloma múltiplo, a talidomida foi inicialmente testada em pacientes com doença avançada, e foi obtida uma taxa de resposta global de 32%. Na atualidade, a associação de talidomida e dexametasona constitui um esquema padrão de primeira linha para pacientes com mieloma múltiplo, com taxas de resposta de 60 a 70%. Os principais efeitos adversos incluem risco de trombose, neuropatia, constipação e sonolência. Há evidências cumulativas de que a eficácia da talidomida no tratamento do mieloma múltiplo está relacionada com suas propriedades tanto imunomoduladoras quanto antiangiogênicas.

A **lenalidomida** é um análogo sintético IMiD de segunda geração da talidomida. Enquanto mantém a atividade antiangiogênica da talidomida, a lenalidomida exerce maior inibição sobre o TNF-α e co-estimulação das células T, bem como atividade antitumoral direta, com indução da apoptose. A lenalidomida demonstrou ter atividade até mesmo nos casos de mieloma múltiplo refratário à talidomida e, no tratamento primário, resultou em taxas de resposta global de 90% quando utilizada em associação com dexametasona. A incidência de trombose com lenalidomida é acentuadamente reduzida em comparação com a da talidomida, e a lenalidomida também provoca menos neuropatia, constipação e sonolência. A lenalidomida também possui atividade significativa no tratamento das síndromes mielodisplásicas, principalmente em pacientes

com deleção do braço longo do cromossomo 5 (del 5q) ou com citogenética normal. Os principais efeitos adversos da lenalidomida consistem em mielossupressão e trombocitopenia.

ANTICORPOS MONOCLONAIS ESPECÍFICOS CONTRA TUMORES

As neoplasias malignas hematológicas expressam, em sua maioria, marcadores de superfície celular específicos, que têm sido utilizados para a subclassificação desses processos malignos por imuno-histoquímica e citometria de fluxo. O desenvolvimento de anticorpos monoclonais quiméricos contra vários desses antígenos forneceu a oportunidade de uma terapia específica com anticorpos em muitos desses distúrbios (Quadro 53.1).

Embora o mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais não esteja ainda totalmente elucidado, ele está provavelmente relacionado com a indução de citotoxicidade mediada por células anticorpo-dependentes e de apoptose. Por exemplo, os linfomas de células B expressam tipicamente o antígeno de superfície celular CD20, que, em condições normais, é encontrado quase exclusivamente nas células B maduras. O anticorpo monoclonal IgG1 anti-CD20, o **rituximabe**, demonstrou ter atividade significativa como único agente administrado; além disso, intensifica os efeitos da quimioterapia no linfoma não-Hodgkin (LNH) de células B e, hoje em dia, é rotineiramente incorporado no tratamento dessa doença. Os principais efeitos adversos consistem em imunossupressão, devido à sua ação sobre as células B maduras normais, e em reações de hipersensibilidade relacionadas com a natureza quimérica do anticorpo.

A conjugação de isótopos radioativos com anticorpos anti-CD20, como o iodo-131 (I^{131}) **tositumomabe** e o ítrio-90 (Y^{90}) **ibritumomabe tiuxetana**, permitiu o uso de radioimunoterapia dirigida específica contra o LNH de células B. Esses agentes estão sendo incorporados a esquemas de tratamento de pacientes com doença refratária e como terapia de indução para transplante de células-tronco.

O **alentuzumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o antígeno pan-leucocitário CD52. Esse agente tem sido utilizado no tratamento da leucemia linfocítica crônica (LLC) e como parte de esquemas de condicionamento para transplante de células-tronco. Como o alentuzumabe induz à lise de populações de células T e de células B, seu principal efeito adverso consiste em imunossupressão significativa, incluindo risco de pneumonia por *Pneumocystis carinii*, infecções fúngicas, por citomegalovírus e herpesvírus. Por conseguinte, é necessária uma profilaxia para infecções oportunistas.

Outros exemplos de conjugados de anticorpos são a denileucina diftitox e o gentuzumabe ozogamicina. A **denileucina diftitox**, uma proteína de fusão recombinante composta de fragmentos da toxina diftérica e da IL-2 humana, tem como alvo o componente CD25 do receptor de IL-2 e possui atividade comprovada no LNH de células T. O **gentuzumabe ozogamicina** é um conjugado entre o antibiótico antitumoral calicheamicina e um anticorpo monoclonal dirigido contra CD33, encontrado sobre a superfície dos blastos leucêmicos em mais de 80% dos pacientes com LMA.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

A elucidação da circuitação molecular e bioquímica que regula a proliferação das células normais e a identificação das mutações-chave que promovem a oncogênese propiciaram o uso de vias específicas que estão desreguladas em tumores como alvos para a terapia. O sucesso do mesilato de imatinibe no tratamento da LMC demonstra que os cânceres podem tornar-se dependentes de oncogenes, como *BCR-ABL*, exigindo uma sinalização de oncoproteínas para a sua contínua proliferação e sobrevida. Embora os inibidores de receptores de tirosinocinase e cinases intracelulares tenham um índice terapêutico mais amplo do que as terapias antineoplásicas tradicionais e tenham tido algum sucesso em certos tumores, as respostas obtidas em muitos casos não são duráveis nem completas. A identificação de subgrupos de tumores nos quais ocorre ativação de vias específicas, como a mutação do EFGR no CPCNP, deverá orientar a terapia e melhorar as taxas de resposta. As assinaturas oncogênicas em *microarrays* e as correlações entre mutações específicas e sensibilidade a agentes dirigidos contra alvos específicos deverão facilitar o planejamento de estudos clínicos voltados para subgrupos de pacientes, com maior probabilidade de resposta. A eficácia também deverá ser melhorada com fármacos de segunda e de terceira gerações que apresentam maior especificidade para alvos e capacidade de superar mutações de resistência.

Todavia, é evidente que múltiplos fatores contribuem para o desenvolvimento dos tumores, incluindo mutações em vias que regulam a progressão do ciclo celular, a apoptose, a degradação por proteassomo e a angiogênese. A biologia desses processos e da invasão de células tumorais e aquisição de potencial metastático provavelmente irão fornecer novos alvos para a terapia específica dirigida. A exemplo da quimioterapia de combinação, as terapias específicas bem-sucedidas do futuro provavelmente irão envolver a inibição de múltiplas vias, utilizando uma associação de agentes dirigidos contra os defeitos identificados em tumores individuais. O grau mais elevado de especificidade inerente a essas estratégias provavelmente irá resultar em índice terapêutico superior, em comparação com a quimioterapia antineoplásica de combinação tradicional, e certamente deverá ter maior grau de sucesso clínico.

■ *Leituras Sugeridas*

Adjei AA, Hidalgo M. Intracellular signal transduction pathway proteins as targets for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23: 5386–5403. (*Futuros rumos para o direcionamento dos sinais intracelulares.*)

Bartlett JB, Dredge K, Dagleish AG. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2004;4:314–322. (*Resumo histórico e científico da talidomida e de seus derivados.*)

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100: 57–70. (*Excelente resumo das alterações genéticas que resultam em oncogênese.*)

Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005; 23:1011–1027. (*Revisão das vias VEGF.*)

Krause DS, van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;353:172–187. (*Avanços na inibição da tirosinoquinase.*)

Mani A, Gelmann EP. The ubiquitin-proteasome pathway and its role in cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4776–4789. (*Detalhes bioquímicos das vias da ubiquitina.*)

Wullchleger S, Loewith R, Hall M. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006;124:471–484. (*Possíveis aplicações dos inibidores de mTOR.*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 38 Farmacologia do Câncer: Transdução de Sinais**

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DO EGFR (ErbB1) E HER2/neu (ErbB2) ***Mecanismo — Pequenas moléculas e anticorpos monoclonais inibidores do EGFR e HER2/neu; ver fármaco específico***				
Gefitinibe	Câncer pulmonar de células não-pequenas	*Doença pulmonar intersticial, erosão da córnea* Exantema, diarréia	Hipersensibilidade ao gefitinibe	Inibidor reversível do domínio de tirosinocinase citoplasmático do EGFR (ErbB1); compete com a ligação do ATP ao domínio de cinase Resposta mais favorável em pacientes com carcinoma de células broncoalveolares
Erlotinibe **Lapatinibe (em fase de investigação)**	Câncer pulmonar de células não-pequenas Carcinoma do pâncreas	*Infarto do miocárdio, hemorragia gastrintestinal, trombose venosa profunda, anemia hemolítica microangiopática, elevação das enzimas hepáticas, acidente vascular cerebral, conjuntivite, ceratite* Exantema, diarréia	Hipersensibilidade ao erlotinibe ou lapatinibe	O erlotinibe é um inibidor reversível do domínio citoplasmático de tirosinocinase do EGFR (ErbB1); compete com a ligação do ATP ao domínio de cinase O erlotinibe apresenta um benefício de sobrevida estatisticamente maior quando comparado com o gefitinibe O lapatinibe, um inibidor do EGFR e ErbB2, está em fase de desenvolvimento
Cetuximabe	Câncer colorretal Câncer de cabeça e pescoço	*Parada cardíaca, leucopenia, insuficiência renal, doença pulmonar intersticial, embolia pulmonar, infecção* Exantema, diarréia, hipomagnesemia, distúrbio gastrintestinal, astenia, cefaléia	Hipersensibilidade ao cetuximabe	Anticorpo monoclonal que se liga ao domínio extracelular do EGFR (ErbB1) Melhor taxa de resposta no câncer colorretal que expressa EGFR quando combinado com irinotecana O desenvolvimento de exantema fornece um sinal de resposta tumoral
Trastuzumabe **Pertuzumabe (em fase de investigação)**	Câncer de mama com hiperexpressão de HER2	*Cardiotoxicidade, síndrome nefrótica, pneumonia intersticial* Diarréia, anemia, leucopenia	Hipersensibilidade ao trastuzumabe ou pertuzumabe	Anticorpos monoclonais contra ErbB2 (HER2) O tratamento com trastuzumabe no contexto adjuvante aumenta a eficácia da quimioterapia e reduz as taxas de recidiva O pertuzumabe, que se liga a um epítopo diferente do HER2 em comparação com o trastuzumabe, está em desenvolvimento
INIBIDORES DE BCR-ABL, C-KIT E PDGFR ***Mecanismo — Pequenas moléculas inibidoras de tirosinocinase ativas contra ABL cinases (incluindo a proteína de fusão BCR-ABL), C-KIT e PDGFR***				
Mesilato de imatinibe	Leucemia mielóide crônica (LMC) com cromossomo Filadélfia positivo Tumor estromal gastrintestinal (TEGI) com Kit (CD117) positivo Síndrome hipereosinofílica idiopática	*Edema, mielossupressão, hepatotoxicidade* Náusea, cãibras musculares, diarréia, exantema	Hipersensibilidade ao mesilato de imatinibe	Observa-se uma resposta hematológica e citogenética (desaparecimento do cromossomo Filadélfia) em uma grande fração de pacientes com LMC na fase crônica; observa-se uma resposta molecular (desaparecimento de BCR-ABL) em uma menor fração
Dasatinibe (em fase de investigação) **Nilotinibe (em fase de investigação)**	O dasatinibe é um duplo inibidor da SRC-ABL cinase, que se liga ao sítio de ligação do ATP na ABL, independentemente do estado de conformação da alça de ativação O nilotinibe substitui o grupo N-metilpiperazina para grupos de ligação alternativos O dasatinibe e o nilotinibe possuem maior eficácia do que o mesilato de imatinibe contra BCR-ABL de tipo selvagem *in vitro* e inibem isoformas de BCR-ABL resistentes ao mesilato de imatinibe, com exceção da mutação T315I			
INIBIDORES DAS VIAS RAS/MAP CINASES ***Mecanismo — Ver fármaco específico***				
Tipifarnibe (em fase de investigação) **Lonafarnibe (em fase de investigação)**	Inibem a farnesiltransferase, que é importante para a farnesilação da RAS e o recrutamento da RAS para a membrana plasmática O tipifarnibe possui atividade demonstrada na leucemia mielóide aguda (LMA) em recidiva/refratária			

(*Continua*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 38 Farmacologia do Câncer: Transdução de Sinais** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
Sorafenibe	Carcinoma de células renais	*Doença cardiovascular, eritema multiforme, hemorragia, distúrbio tromboembólico, insuficiência renal aguda* Hipertensão, alopecia, exantema e dor de mão–pé devido à terapia citotóxica, exantema, distúrbio gastrintestinal, níveis elevados de amilase e de lipase, contagens hematológicas diminuídas, neuropatia	Hipersensibilidade ao sorafenibe	Inicialmente desenvolvido como inibidor do C-RAF, o sorafenibe apresenta alta atividade inibitória contra o B-RAF tanto de tipo selvagem quanto mutante Atividade significativa contra linhagens de células do melanoma que apresentam mutações de B-RAF ativadoras Inibe também o VEGFR-2 e o PDGFR-beta
INIBIDORES DE mTOR ***Mecanismo — O mTOR é uma serina-treonina cinase que regula o crescimento e a proliferação celulares através de ativação da tradução; a rapamicina liga-se a FKBP12, e o complexo rapamicina-FKBP12 liga-se ao mTOR e inibe a sua atividade***				
Rapamicina (sirolimo)	Profilaxia para rejeição do transplante renal	*Trombose venosa profunda, embolia pulmonar, pancitopenia, hepatotoxicidade, doença pulmonar intersticial* Hipertensão, edema periférico, astenia, artralgia	Hipersensibilidade à rapamicina	Além de inibir o mTOR, a rapamicina também bloqueia alvos distais ao mTOR, como ciclina D1, c-MYC, a proteína antiapoptótica BAD e HIF-1
Tensirolimo (em fase de investigação) **Everolimo (em fase de investigação)**	O tensirolimo e o everolimo são análogos ésteres da rapamicina Em estudos clínicos de fase II, o tensirolimo demonstrou ter atividade contra o carcinoma de células renais, o câncer de mama e o linfoma não-Hodgkin de células do manto			
INIBIDOR DO PROTEASSOMO ***Mecanismo — Inibe um resíduo de treonina N-terminal de sítio ativo dentro da subunidade catalítica 20S do proteassomo***				
Bortezomibe	Mieloma múltiplo Linfoma de células do manto	*Insuficiência cardíaca, neutropenia, trombocitopenia* Neuropatia, hipotensão, exantema, distúrbio gastrintestinal, artralgia	Hipersensibilidade ao bortezomibe, boro ou manitol	Devido a seus efeitos adversos relativamente modestos, o bortezomibe é incorporado em esquemas de combinação para tratamento primário do mieloma múltiplo, com boas taxas de resposta
INIBIDORES DA ANGIOGÊNESE ***Mecanismo — Anticorpos neutralizantes contra o VEGF ou o VEGFR e pequenas moléculas inibidoras do domínio de tirosinocinase do VEGFR; ver fármaco específico***				
Bevacizumabe	Câncer colorretal metastático Câncer de mama metastático Câncer pulmonar de células não-pequenas	*Tromboembolia arterial, crise hipertensiva, comprometimento da cicatrização de feridas, perfuração gastrintestinal, síndrome nefrótica* Neuropatia, tonteira, cefaléia, distúrbio gastrintestinal	Hipersensibilidade ao bevacizumabe	Anticorpo IgG1 monoclonal contra o VEGF-A Estão sendo conduzidos estudos clínicos para estabelecer a eficácia em outros tumores sólidos, como câncer ovariano e câncer pancreático
Sunitinibe	Carcinoma de células renais Tumor estromal gastrintestinal	*Disfunção ventricular esquerda, anemia, hemorragia, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia* Pele de coloração amarelada, inflamação das mucosas, neuropatia, distúrbio gastrintestinal	Hipersensibilidade ao sunitinibe	O sunitinibe inibe o VEGFR-1, o VEGFR-2 e o PDGFR

Vatalanibe (em fase de investigação)	Inibe o VEGFR-1 e o VEGFR-2 Em fase de investigação no câncer colorretal metastático			
Talidomida	Mieloma múltiplo Eritema nodoso da hanseníase	*Teratogênese, distúrbio trombótico, neutropenia, leucopenia, síndrome de Stevens-Johnson* Neuropatia periférica, edema, hipocalcemia, constipação, sonolência	Gravidez Mulheres com possibilidade de engravidar Homens que não utilizam preservativo de látex	Fármaco imunomodulador que inibe a angiogênese induzida pelo fator de crescimento dos fibroblastos básico (bFGF); co-estimula também as células T A associação da talidomida com a dexametasona constitui um esquema padrão de primeira linha para o tratamento do mieloma múltiplo, com taxas de resposta de 60-70%
Lenalidomida	Mieloma múltiplo Síndrome mielodisplásica	*Iguais aos da talidomida, exceto pela menor incidência de trombose, neuropatia, constipação e sonolência*	Gravidez Mulheres com possibilidade de engravidar Homens que não utilizam preservativo de látex	Análogo da talidomida com aumento da inibição do TNF-α e melhor propriedade co-estimuladora das células T, enquanto mantém a atividade antiangiogênica A associação da lenalidomida com dexametasona produz taxas de resposta de 90% no mieloma múltiplo
ANTICORPOS MONOCLONAIS ESPECÍFICOS CONTRA TUMORES E OUTRAS PROTEÍNAS RECOMBINANTES *Mecanismo — Ver fármaco específico*				
Rituximabe **Tositumomabe** **Ibritumomabe** **Alentuzumabe** **Denileucina diftitox** **Gentuzumabe**	Linfoma não-Hodgkin de células B (rituximabe, tositumomabe, ibritumomabe) Leucemia linfocítica crônica (alentuzumabe) Linfoma não-Hodgkin de células T (denileucina diftitox) Leucemia mielóide aguda (gentuzumabe)	*Imunossupressão significativa (incluindo o risco de desenvolvimento de infecções bacterianas, fúngicas e virais oportunistas), hipersensibilidade, reação anafilactóide relacionada com anticorpo quimérico* Anormalidades hematológicas, reações à infusão	Reações de hipersensibilidade	Rituximabe: anticorpo anti-CD20 Tositumomabe: anticorpo anti-CD20 Ibritumomabe: anticorpo anti-CD20 Alentuzumabe: anticorpo anti-CD52 Denileucina diftitox: proteína de fusão da toxina diftérica e IL-2 Gentuzumabe: conjugado de um anticorpo anti-CD33 e calicheamicina (antibiótico antitumoral)

39

Princípios de Quimioterapia de Combinação

Ryan L. Albritton, Donald M. Coen e David E. Golan

Introdução
Caso
Terapia de Combinação Antimicrobiana
Concentração Inibitória Mínima e Concentração Bactericida Mínima
Tipos de Interações Medicamentosas—Sinergismo, Aditividade e Antagonismo
Exemplos de Terapia de Combinação Antimicrobiana
Tuberculose
Combinações Sinérgicas
Co-Administração de Penicilinas com Inibidores da β-Lactamase
Infecções Polimicrobianas e Potencialmente Fatais
Combinações Farmacológicas Desfavoráveis
Terapia de Combinação Antiviral: HIV
Quimioterapia de Combinação Antineoplásica
Considerações Gerais
Fundamentos Básicos da Quimioterapia de Combinação
Exemplos de Quimioterapia de Combinação Antineoplásica
Doença de Hodgkin
Câncer Testicular
Tratamento da Doença Refratária ou Recorrente
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Uma vez identificado o agente infeccioso ou o tipo de célula responsável por uma doença infecciosa ou neoplásica, o médico pode optar por uma monoterapia potente e dirigida especificamente contra o agente ou o tipo de célula em questão. Contanto que o patógeno ou o tumor sejam suscetíveis, que o desenvolvimento de resistência seja raro e que o índice terapêutico seja alto, essas monoterapias, em comparação com combinações de múltiplos fármacos, podem minimizar os efeitos adversos indesejáveis. Entretanto, quando os patógenos ou os tumores mostram-se resistentes a determinado agente quimioterápico ou desenvolvem rapidamente resistência a outros agentes, quando se constata a presença simultânea de múltiplos patógenos com diferentes sensibilidades a fármacos, ou quando a dose do agente terapêutico é limitada pela sua toxicidade, os esquemas de monoterapia freqüentemente fracassam. Nessas circunstâncias, a quimioterapia de combinação pode oferecer vantagens decisivas em relação à monoterapia. Os fármacos em um esquema de múltiplos agentes podem interagir de modo sinérgico, aumentando a eficiência antimicrobiana ou antineoplásica da combinação, e podem diminuir a probabilidade de desenvolvimento de resistência. As combinações são freqüentemente utilizadas quando é necessário iniciar o tratamento antes da identificação definitiva do patógeno, e podem-se utilizar combinações sinérgicas para reduzir a toxicidade quando cada fármaco da combinação apresenta baixo índice terapêutico. Embora a quimioterapia de combinação abra novas portas para a eliminação eficaz de um patógeno ou de um tumor do corpo, ela também introduz um nível adicional de complexidade, com potencial de múltiplos efeitos adversos e interações medicamentosas. Qualquer esquema de combinação de fármacos deve ter por objetivo possibilitar a remoção eficiente do patógeno ou do tumor agressor, sem produzir toxicidade inaceitável no hospedeiro.

■ Caso

O Sr. M, de 27 anos de idade, habitante da zona rural do Haiti, procura uma clínica devido a uma tosse crônica. O paciente não tinha condições financeiras de procurar um tratamento numa clínica particular, de modo que foi à drogaria e pediu ao farmacêutico algum remédio apropriado. O farmacêutico pensou que o Sr. M pudesse ter tuberculose e vendeu-lhe um suprimento de isoniazida e rifampicina para 2 semanas. O Sr. M tomou os medicamentos por 2 dias, mas eles lhe causaram náusea, de modo que decidiu tomar apenas a isoniazida durante 2 semanas. Os sintomas desapareceram.

Três meses depois, o Sr. M voltou a ter tosse. Desta vez, percebeu a presença de sangue no escarro e também apresentou sudorese noturna. Tomou o que restava do suprimento de 2 semanas de rifampicina e sentiu um breve alívio dos sintomas. Todavia, dentro de poucos dias, a tosse, o escarro sanguinolento e os suores noturnos voltaram. Como não tinha dinheiro suficiente para comprar os remédios, dirigiu-se ao hospital público mais próximo em busca de atendimento e medicamentos gratuitos. O médico da instituição colheu três amostras de escarro, e todas foram positivas para bacilos ácido-resistentes. O médico também enviou uma amostra de escarro ao laboratório para cultura; entretanto, como o agente etiológico da tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, é de

crescimento lento, ele também prescreveu ao Sr. M um esquema farmacológico que consistiu em isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol durante 2 meses, seguido de isoniazida e rifampicina, por 4 meses.

Todavia, depois de várias semanas, a cultura revela que a tuberculose do Sr. M não é sensível à isoniazida nem à rifampicina. Ele agora está procurando uma nova recomendação para tratamento.

QUESTÕES

- **1.** Por que os esforços iniciais de tratamento do Sr. M não foram bem-sucedidos? Qual a estratégia de tratamento que poderia ter sido empregada para evitar o fracasso do tratamento do Sr. M?
- **2.** Por que o médico do hospital público prescreveu quatro fármacos diferentes ao Sr. M?
- **3.** Como a resistência é transferida de uma geração de bacilos da tuberculose para outra? Como esse mecanismo de transferência de resistência pode ser comparado com o mecanismo pelo qual a resistência à penicilina é transferida de uma geração de bactérias à outra?
- **4.** O Sr. M apresenta tuberculose resistente a múltiplos fármacos (TB-RMF)? O paciente deve manter o esquema de quatro fármacos que inclui a isoniazida e a rifampicina? Se a resposta for negativa, como esse tratamento deve ser modificado?

TERAPIA DE COMBINAÇÃO ANTIMICROBIANA

As infecções microbianas costumam ser tratadas com associações de fármacos por diversas razões, incluindo a ameaça de desenvolvimento de resistência ao fármaco, a necessidade de tratar pacientes imunocomprometidos e a natureza polimicrobiana de numerosas infecções. Como os micróbios estão geneticamente distantes dos seres humanos, as combinações de agentes antimicrobianos também podem oferecer a vantagem de utilizar como alvos diversas moléculas diferentes que são específicas dos micróbios, sem aumento concomitante dos efeitos adversos. Esse princípio básico pode ser notavelmente comparado com o uso de muitos agentes antineoplásicos (ver adiante), cujos efeitos adversos freqüentemente limitam a dose de um agente. A discussão que se segue fornece uma base conceitual para os diferentes tipos de interações de agentes antimicrobianos e, a seguir, fornece exemplos específicos de terapia de combinação antimicrobiana.

CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA E CONCENTRAÇÃO BACTERICIDA MÍNIMA

Os agentes antimicrobianos com atividade contra determinado microrganismo patogênico (bactéria, protozoário ou fungo) podem ser caracterizados pela **concentração inibitória mínima** (CIM) e **concentração bactericida mínima** (CBM) para o par fármaco–patógeno. A CIM é definida como a menor concentração de fármaco capaz de inibir o crescimento do microrganismo depois de 18 a 24 horas de incubação *in vitro*. A CBM é definida como a menor concentração do fármaco em que 99,9% de uma cultura de bactérias ou de algum outro microrganismo são destruídos depois de 18 a 24 horas de incubação *in vitro*. Em geral, a CBM é maior do que a CIM. As comparações entre as CIM ou as CBM e as concentrações clinicamente obtidas de agentes antimicrobianos permitem agrupar esses fármacos em duas grandes categorias: *–cida* e *–stático* (Quadro 39.1; ver Cap. 31). Um agente antimicrobiano é *–stático* (por exemplo, bacterio*stático*, fungi*stático*) quando a sua CIM encontra-se dentro da faixa terapêutica do fármaco, mas não a CBM, enquanto o agente é *–cida* (por exemplo, bacteri*cida*, fungi*cida*) quando a sua CBM encontra-se dentro da faixa terapêutica do fármaco. É importante assinalar que a CIM e CBM referem-se a um par fármaco–micróbio específico dentro de um conjunto específico de condições. Muitos fármacos com atividade contra determinado microrganismo são –státicos em um meio de cultura, porém –cidas em outro meio de cultura, ou –cidas em concentrações suficientemente altas *in vitro*. Além disso, para determinado fármaco, a CIM e CBM podem diferir de um micróbio para outro. Com efeito, um fármaco pode ser –stático contra um microrganismo e –cida contra outro. Como definição operacional, podemos dizer que, *em concentrações terapêuticas, os fármacos –cidas matam o microrganismo, enquanto os fármacos –státicos apenas interrompem o crescimento microbiano*. Com essa definição, a concentração terapêutica refere-se a níveis plasmáticos do fármaco suficientes para exercer a sua atividade farmacológica (que, neste caso, consiste em matar o microrganismo ou em interromper o seu crescimento), sem toxicidade inaceitável para o paciente. Por exemplo, os inibidores da síntese da parede celular bacteriana são, em sua maioria, bactericidas, enquanto os inibidores da síntese de proteínas bacterianas são, em sua maioria, bacteriostáticos (ver Cap. 32 e Cap. 33).

Conforme assinalado no Cap. 31, uma importante distinção entre os fármacos –státicos e –cidas reside nas suas aplicações clínicas. Em geral, o uso bem-sucedido de fármacos –státicos no tratamento de infecções requer a integridade do sistema imune do hospedeiro. Essa exigência se deve ao fato de os fármacos –státicos não matarem os microrganismos existentes, mas apenas impedirem a sua multiplicação. Por conseguinte, esses fármacos dependem dos mecanismos imunes e inflamatórios do hospedeiro para proceder à eliminação dos microrganismos do corpo. Esses fármacos são mais eficazes quando iniciados precocemente no curso de uma infecção, no momento em que a carga infecciosa é mais baixa. Em conseqüência, é possível haver o reaparecimento de uma infecção se o fármaco –stático for removido antes da eliminação completa da infecção pelo sistema imune. Nessas circunstâncias, o microrganismo pode voltar a crescer após a remoção do fármaco (Fig. 39.1).

De acordo com o seu mecanismo de destruição celular, os agentes bactericidas podem ser ainda caracterizados como

QUADRO 39.1 Exemplos de Antibióticos Bactericidas e Bacteriostáticos

ANTIBIÓTICOS BACTERICIDAS		
DEPENDENTES DA CONCENTRAÇÃO	**DEPENDENTES DO TEMPO**	**ANTIBIÓTICOS BACTERIOSTÁTICOS**
Aminoglicosídios	β-lactâmicos	Cloranfenicol
Bacitracina	Isoniazida	Clindamicina
Quinolonas	Metronidazol	Etambutol
	Polimixinas	Macrolídios
	Pirazinamida	Novobiocina
	Rifampicina	Sulfonamidas
	Vancomicina	Tetraciclinas
		Trimetoprim

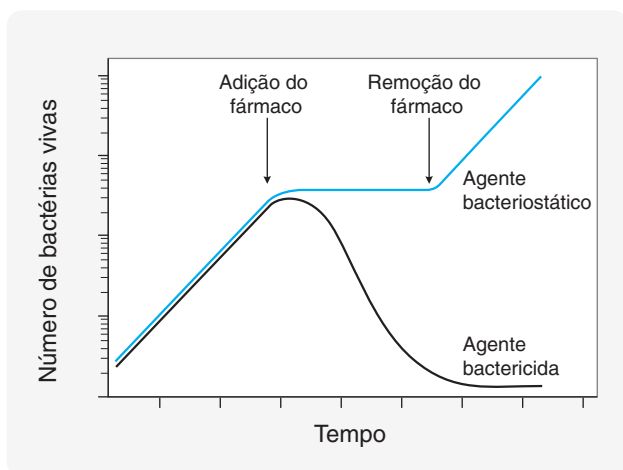



Fig. 39.1 Comparação dos efeitos dos agentes bacteriostáticos e bactericidas sobre a cinética de crescimento das bactérias. Na ausência de fármaco, as bactérias crescem de acordo com uma cinética exponencial (de primeira ordem). Um fármaco bactericida mata o microrganismo-alvo, conforme demonstrado pela diminuição do número de bactérias vivas dependente do tempo. Um agente bacteriostático impede o crescimento microbiano sem matar as bactérias. A remoção de um agente bacteriostático é seguida de aumento exponencial no número de bactérias, visto que as bactérias previamente inibidas voltam a crescer. Os agentes bacteriostáticos erradicam as infecções ao limitar o crescimento do microrganismo infectado por um período de tempo suficiente para permitir ao sistema imune do hospedeiro matar as bactérias.

Fig. 39.2 Relação entre a taxa de destruição microbiana e a concentração do fármaco para agentes bactericidas dependentes do tempo e dependentes da concentração. Os agentes bactericidas dependentes do tempo exibem uma taxa constante de matança microbiana em concentrações superiores à concentração bactericida mínima (CBM) (*linha sólida*). Em contrapartida, os agentes bactericidas dependentes da concentração produzem matança aumentada com concentrações crescentes do fármaco (*linha pontilhada*). Observe que a eficácia dos agentes bactericidas dependentes da concentração acaba atingindo um platô, visto que a concentração efetiva do fármaco torna-se limitada pela velocidade de difusão do fármaco para o alvo molecular.

dependentes do tempo ou **dependentes da concentração** (Fig. 39.2). Os agentes bactericidas dependentes do tempo exibem uma taxa constante de destruição que não depende da concentração do fármaco, contanto que esta concentração seja superior à concentração bactericida mínima (CBM). Por conseguinte, a consideração adicional para o uso clínico desses agentes não consiste na concentração absoluta do fármaco obtida, mas no tempo durante o qual a concentração do fármaco permanece dentro da faixa terapêutica (que é definida como [fármaco] > CBM). Em contrapartida, os agentes bactericidas dependentes da concentração apresentam uma taxa de matança que aumenta com a sua concentração para [fármaco] > CBM. Para esses agentes, uma dose única muito grande pode ter efeito terapêutico profundo, podendo ser suficiente para eliminar a infecção.

TIPOS DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS — SINERGISMO, ADITIVIDADE E ANTAGONISMO

Até esse momento, foram consideradas as propriedades gerais dos fármacos utilizados como agentes isolados no tratamento de uma infecção microbiana. Quando esses fármacos são utilizados em associação com outros agentes, seus efeitos podem ser modificados (aumentados ou diminuídos). Com efeito, os fármacos que exibem pouca ou nenhuma atividade contra determinado microrganismo, quando utilizados como única medicação, podem apresentar uma alta atividade quando administrados em combinação com outro agente. Um exemplo desse conceito envolve o tratamento da infecção por *Enterococcus faecalis*, um microrganismo Gram-positivo que exibe pouca sensibilidade aos **aminoglicosídios**. Convém lembrar que, de acordo com o modelo de Davis, os aminoglicosídios matam as bactérias ao induzir uma leitura incorreta do código genético e a tradução de proteínas defeituosas, causando maior lesão celular (ver Cap. 32). No caso do *E. faecalis,* os aminoglicosídios são incapazes de penetrar através da parede celular espessa do microrganismo para atingir o seu alvo, a subunidade ribossomal 30S. Entretanto, quando utilizados em combinação com um inibidor da síntese da parede celular, como **vancomicina** ou antibiótico **β-lactâmico**, os aminoglicosídios são capazes de alcançar os ribossomos bacterianos e matar efetivamente as bactérias (ver Cap. 33). O efeito potencializador do inibidor da síntese da parede celular sobre a atividade do aminoglicosídio fornece um exemplo do importante conceito farmacológico de **sinergismo**.

A partir desse exemplo, poderíamos indagar se a combinação de dois fármacos com atividade individual contra determinado micróbio sempre irá resultar em uma combinação farmacológica mais potente. Surpreendentemente, para muitas combinações, verifica-se que isso não acontece. Com efeito, quando dois fármacos com atividade contra o mesmo patógeno são combinados, eles podem interagir para aumentar a eficácia da combinação (sinergismo) ou diminuí-la (**antagonismo**). Alternativamente, os fármacos podem não interagir, e o efeito da combinação consiste simplesmente na soma dos efeitos de cada fármaco utilizado individualmente (**aditividade**). A interação entre dois agentes antimicrobianos é freqüentemente quantificada ao selecionar um parâmetro final de avaliação particular (por exemplo, inibição do crescimento bacteriano) e, a seguir, ao medir o efeito de várias combinações dos dois fármacos para atingir esse parâmetro. Quando os dados obtidos são representados graficamente, podem-se obter informações adicionais (Fig. 39.3). As intercepções x e y correspondem às CIM dos dois fármacos, e a concavidade da curva indica a natureza da interação entre os dois fármacos—a concavidade voltada para cima é sinérgica, e a concavidade voltada para baixo é antagonista, enquanto a linear é aditiva. A discussão que se segue fornece o fundamento matemático dessas relações.

Suponhamos que os fármacos A e B inibem uma enzima específica necessária para o crescimento e a divisão das bactérias. Neste caso, a relação $[A]/CIM_A$ representa a fração de inibição de crescimento bacteriano que pode ser atribuída à

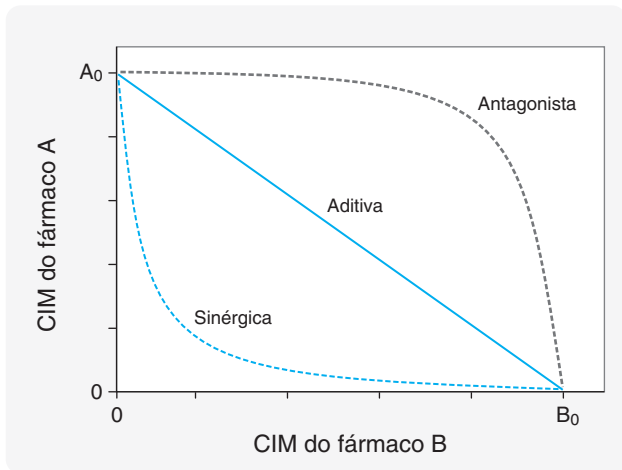



Fig. 39.3 Quantificação das interações aditivas, sinérgicas e antagonistas entre fármacos. As combinações de fármacos podem exibir efeitos aditivos, sinérgicos ou antagonistas. A natureza dessa interação pode ser representada graficamente ao observar o efeito que cada fármaco exerce sobre a concentração inibitória mínima (CIM) do outro fármaco. Se dois fármacos tiverem uma interação aditiva, a adição de quantidades crescentes do Fármaco B ao Fármaco A irá resultar em uma diminuição linear na CIM do Fármaco A; neste caso, cada um dos dois fármacos pode ser considerado como intercambiável. Se dois fármacos tiverem uma interação sinérgica, a adição do Fármaco B ao Fármaco A irá resultar em uma CIM significativamente menor para o Fármaco A (isto é, ocorre aumento na potência do Fármaco A). Se dois fármacos tiverem uma interação antagonista, a adição do Fármaco B ao Fármaco A não irá diminuir significativamente a CIM do Fármaco A; em alguns casos (*não ilustrados*), é necessário administrar doses muito mais altas de cada fármaco para obter o mesmo efeito observado quando cada fármaco é utilizado como única medicação. A_0 e B_0 são as CIM dos Fármacos A e B, respectivamente, quando utilizados como agentes isolados.

presença do fármaco A. Essa fração é conhecida como concentração inibitória fracionária de A (CIF_A). De modo semelhante, $CIF_B = [B]/CIM_B$ refere-se à fração de inibição do crescimento que pode ser atribuída ao fármaco B. Suponhamos agora que a concentração de A seja diminuída apenas numa pequena quantidade, $-d[A]$. Para compensar essa perda de inibição do crescimento ($dCIF_A = -d[A]/CIM_A$), é necessário aumentar a concentração de B em uma quantidade $+d[B]$.

Para fármacos aditivos, a relação $-d[A]/d[B]$ (que é igual à inclinação da curva na Fig. 39.3) é uma constante, visto que uma unidade de A possui exatamente a mesma atividade das unidades (CIM_A/CIM_B) de B. Por exemplo, A e B podem ligar-se a sítios independentes da enzima (isto é, cada fármaco não tem nenhum efeito sobre a ligação do outro fármaco).

Em contrapartida, se A e B forem sinérgicos, a quantidade de B ($d[B]$) necessária para compensar uma diminuição de A ($-d[A]$) depende da quantidade já presente de A. Devido ao efeito potencializador do fármaco A sobre o fármaco B, a $d[B]$ é menor para uma maior concentração de [A] (isto é, $d^2[A]/d[B]^2 > 0$, que corresponde à curva côncava voltada para cima na Fig. 39.3). Dentro de uma perspectiva molecular, essa relação pode corresponder a uma situação em que a ligação de A à enzima induz uma mudança de conformação no sítio de ligação de B, que aumenta a ligação de B.

Por dedução, A e B são antagonistas quando a quantidade de B necessária para compensar uma pequena redução na concentração de A for maior para uma concentração mais alta de [A] (isto é, $d^2[A]/d[B]^2 < 0$, que corresponde à curva côncava voltada para baixo na Fig. 39.3). Por exemplo, a ligação de A pode resultar em menor atividade para a ligação de B à enzima.

Observe que, em virtude de seu caráter intuitivo e simplicidade, o modelo matemático descrito acima é freqüentemente utilizado para definir o sinergismo, a aditividade e o antagonismo. Entretanto, não constitui a formulação mais geral da análise quantitativa dos efeitos de múltiplos fármacos, que está além do propósito desse texto. O leitor interessado pode consultar o trabalho de Chou e Talalay (1984) para uma cobertura mais detalhada desse assunto.

Várias generalizações podem ser formuladas acerca da natureza das interações medicamentosas entre diferentes classes de agentes antimicrobianos. Em primeiro lugar, muitos agentes bacteriostáticos (por exemplo, **tetraciclina**, **eritromicina**, **cloranfenicol**) antagonizam a ação dos agentes bactericidas (por exemplo, **vancomicina**, **penicilina**), visto que inibem o crescimento celular e/ou impedem os processos celulares necessários para a ação dos fármacos bactericidas (descritos adiante de modo mais pormenorizado). Em segundo lugar, dois agentes bactericidas atuam habitualmente de modo sinérgico quando utilizados em combinação. Uma notável exceção a esta última generalização é a **rifampicina**, um inibidor bactericida da RNA polimerase que antagoniza outros agentes bactericidas ao inibir o crescimento celular. Por fim, as interações entre dois agentes bacteriostáticos são freqüentemente aditivas, porém não podem ser previstas em todos os casos.

EXEMPLOS DE TERAPIA DE COMBINAÇÃO ANTIMICROBIANA

Existem várias razões imperiosas para o uso de combinações de fármacos no tratamento de infecções bacterianas, incluindo (1) prevenir o desenvolvimento de resistência; (2) aumentar a atividade (eficácia) da terapia farmacológica contra uma infecção específica (sinergismo); (3) reduzir a toxicidade para o hospedeiro; (4) tratar múltiplas infecções simultâneas (algumas vezes, denominadas *infecções polimicrobianas*); e (5) tratar empiricamente uma infecção passível de ameaçar a vida do paciente antes da identificação do microrganismo responsável.

Tuberculose

O tratamento da tuberculose ilustra uma das principais razões pelas quais se utilizam combinações de fármacos: suprimir o desenvolvimento de resistência. No curso dessa doença, os bacilos da tuberculose (também denominados *micobactérias*) são inalados e fagocitados pelos macrófagos alveolares, onde os bacilos multiplicam-se no interior de vacúolos intracelulares. Uma resposta linfocítica predominantemente mediada por células T é então desencadeada, e os macrófagos e as células T auxiliares formam grandes granulomas que circundam os locais infectados. Em geral, os macrófagos ativados são capazes de manter a infecção sob controle ao matar os bacilos em multiplicação, porém infelizmente são incapazes de erradicar a infecção por completo. A lesão tecidual é causada pela liberação de proteases neutras e intermediários de oxigênio reativo dos macrófagos ativados, resultando finalmente em necrose central nas cavidades tuberculosas dos pulmões. No interior de cada uma dessas cavidades, até 10^8 a 10^9 bacilos vivos podem ser contidos por macrófagos e células T auxiliares.

Tipicamente, a cura bem-sucedida das infecções da tuberculose exige o uso de combinações de fármacos com atividade antimicobacteriana. Os fármacos comumente utilizados incluem a **isoniazida**, a **rifampicina**, a **pirazinamida** e o **etambutol** (ver Cap. 33). Conforme ilustrado no caso do Sr. M,

um esquema padrão pode consistir em 2 meses de isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol, seguidos de 4 meses de isoniazida e rifampicina. Um ou dois fármacos desse esquema são algumas vezes substituídos pela **estreptomicina** e por outros fármacos de segunda linha se houver desenvolvimento de resistência. A isoniazida e a rifampicina são os fármacos preferidos, em virtude de sua capacidade de matar as micobactérias tanto intracelulares quanto extracelulares. Os outros fármacos são bacteriostáticos (pirazinamida e etambutol), ineficazes contra os bacilos intracelulares (estreptomicina) ou hepatotóxicos (pirazinamida).

Conforme assinalado no Cap. 33, a resistência aos agentes antimicobacterianos desenvolve-se primariamente através de mutações cromossômicas, e a freqüência de resistência a qualquer um dos fármacos é de cerca de 1 em 10^6 bactérias. Essas mutações são transferidas para as células-filhas quando as bactérias sofrem replicação, levando ao estabelecimento de uma população resistente ao fármaco. O Cap. 33 discute as implicações do fato de que uma cavidade tuberculosa contém 10^8 a 10^9 bactérias, enquanto a freqüência de mutantes resistentes a um único fármaco é de cerca de 1 em 10^6. Em média, 100 bactérias já se mostram resistentes a cada fármaco em qualquer lesão, mesmo antes da administração do fármaco. Além disso, o tratamento com apenas um fármaco resultaria na seleção de bacilos resistentes a este fármaco. No caso do Sr. M, as 2 semanas iniciais de tratamento com isoniazida provavelmente mataram todos os bacilos sensíveis à isoniazida na cavidade. Isso explica o desaparecimento dos sintomas depois de 2 semanas de tratamento. Entretanto, os 100 ou mais bacilos resistentes à isoniazida que foram selecionados pelo uso da monoterapia no caso do Sr. M permaneceram e multiplicaram-se. Se tivesse tomado rifampicina, bem como isoniazida, apenas 1 em 10^{12} bacilos teria se tornado resistente a ambos os fármacos.

No decorrer dos 3 meses durante os quais o Sr. M interrompeu a isoniazida, os bacilos resistentes à isoniazida que permaneceram nos pulmões multiplicaram-se, criando outra lesão de bacilos, com conseqüente recidiva dos sintomas. Em conseqüência, começou a tomar rifampicina. Desses 10^8 a 10^9 bacilos resistentes à isoniazida, houve novamente uma probabilidade de 1 em 10^6 de que um bacilo tenha sofrido mutação para adquirir resistência à rifampicina. Ao tomar rifampicina durante 2 semanas, o Sr. M matou todos os bacilos sensíveis à rifampicina, porém selecionou os microrganismos resistentes a esse fármaco. Por conseguinte, ainda permaneceram bacilos resistentes tanto à isoniazida quanto à rifampicina, constituindo o fenótipo de **tuberculose resistente a múltiplos fármacos (TB-RMF)**.

O Sr. M não deveria, neste exato momento, continuar com o esquema de combinação inicialmente descrito, visto que isso poderia causar maior resistência, aumentando ou amplificando o padrão de resistência original. Em outras palavras, esse esquema poderia selecionar ainda mais bacilos resistentes à isoniazida e à rifampicina, eliminando quaisquer bacilos sensíveis remanescentes. Além disso, a continuação de fármacos reconhecidamente ineficazes aumentaria a probabilidade de efeitos adversos, sem conferir nenhum benefício terapêutico. Outro aspecto importante é que o Sr. M também poderia transmitir a TB-RMF a outras pessoas.

Por conseguinte, o Sr. M necessita de um novo esquema farmacológico para o tratamento da TB-RMF. Idealmente, o esquema deve consistir em fármacos que demonstraram ser efetivos em testes de sensibilidade. Além disso, devem-se evitar os fármacos anteriormente utilizados no plano de tratamento malsucedido (isto é, pirazinamida e etambutol), mesmo que tenha sido demonstrada a sua "suscetibilidade" em testes de cultura. O tratamento para a TB-RMF deve ser iniciado com seis fármacos novos aos quais os microrganismos isolados da TB do Sr. M mostraram-se sensíveis. Em geral, esses esquemas consistem em doses diárias de um aminoglicosídio (**estreptomicina**, **canamicina** ou **amicacina**), durante pelo menos 4 a 6 meses. Devem-se administrar quatro a cinco fármacos orais juntamente com o aminoglicosídio durante 24 meses após a cultura de escarro se tornar negativa. As **fluoroquinolonas**, a **rifabutina**, a **etionamida** e a **clofazimina** são fármacos de segunda linha que podem ser incluídos no esquema. Observe que o esquema de segunda linha, como um todo, será significativamente mais tóxico e menos bem tolerado do que o esquema de primeira linha.

Tendo em vista todos os aspectos anteriormente discutidos, deve-se evitar TB-RMF a todo custo. Os pacientes com tuberculose sensível a fármacos devem ter acesso à terapia de combinação e também devem receber ajuda na aderência à terapia de combinação para evitar o desenvolvimento de bacilos resistentes a fármacos. Esses princípios constituem a base do **DOTS** (*Directly Observed Therapy Short Course*/Tratamento Diretamente Supervisionado), a estratégia recomendada pela OMS para tratamento da tuberculose. O tratamento supervisionado DOTS é um programa de saúde pública constituído de cinco componentes: (1) compromisso político e recursos para o controle da TB; (2) uso de microscopia para esfregaço de escarro para diagnóstico acurado de TB; (3) tratamento padronizado de 6 a 8 meses diretamente supervisionado por um profissional de saúde da comunidade durante os primeiros 2 meses, no mínimo; (4) suprimento regular e ininterrupto dos medicamentos; e (5) registro e relato padronizados do tratamento e da evolução de cada paciente às autoridades centrais. Quando utilizado em casos de TB sensível a fármacos, o tratamento diretamente supervisionado DOTS apresenta um notável índice de cura e pode impedir o desenvolvimento de resistência. Conforme assinalado anteriormente, o tratamento da TB-RMF exige uma terapia mais intensiva, mais invasiva, mais tóxica e de duração mais longa do que o esquema padronizado do DOTS.

Combinações Sinérgicas

Uma segunda razão para o uso de um esquema farmacológico de combinação consiste em tirar proveito do sinergismo entre as ações de dois fármacos. Esse aspecto é particularmente importante no contexto de infecções que não são facilmente eliminadas pelas defesas imunológicas de pacientes imunocomprometidos. No paciente imunocompetente, os agentes bacteriostáticos e bactericidas são, com freqüência, igualmente eficazes na eliminação de uma infecção. Entretanto, os agentes bactericidas são nitidamente preferidos no contexto dos pacientes imunocomprometidos (por exemplo, pacientes com HIV-AIDS, pacientes imunossuprimidos submetidos a transplante e pacientes neutropênicos com câncer), da infecção endovascular (por exemplo, endocardite bacteriana) ou da meningite. A razão do uso de combinações bactericidas no paciente imunocomprometido deve ser óbvia — o hospedeiro não possui número suficiente de linfócitos e/ou neutrófilos funcionais para eliminar até mesmo uma população bacteriana que não está sofrendo divisão. No caso da endocardite, a razão não é tão evidente. Neste caso, embora não haja deficiência na contagem absoluta de leucócitos, os fagócitos são incapazes de penetrar eficientemente na "vegetação" espessa — composta de uma rede de fibrina, plaquetas e produtos bacterianos — que circunda as bactérias. Com freqüência, são indicadas combinações de agen-

tes bactericidas no tratamento da meningite para maximizar a probabilidade de superar a opsonização fraca das bactérias por anticorpo e complemento no local imunologicamente privilegiado das meninges (ver Cap. 7).

Um exemplo de sinergismo antibacteriano envolve o uso de uma **penicilina** e de um **aminoglicosídio** no tratamento das causas mais comuns de endocardite bacteriana aguda e subaguda, o *Staphylococcus aureus* e o *Streptococcus viridans*, respectivamente. Conforme descrito anteriormente, o mecanismo do sinergismo depende da inibição da biossíntese da parede celular pela penicilina, permitindo a penetração do aminoglicosídio na camada espessa de peptidoglicano desses microrganismos Gram-positivos.

Duas outras combinações sinérgicas comumente utilizadas incluem (1) a combinação antifúngica de **anfotericina B** e **flucitosina** e (2) a combinação antibacteriana e antiprotozoário de uma **sulfonamida** e **trimetoprim** ou **pirimetamina**. Esses exemplos clássicos servem para ilustrar dois mecanismos básicos pelos quais um fármaco pode potencializar a atividade do outro. Acredita-se que, de maneira análoga à ação das penicilinas, que aumentam a captação dos aminoglicosídios pelas bactérias Gram-positivas, a anfotericina B aumenta a captação de flucitosina pelas células fúngicas ao provocar lesão das membranas celulares dos fungos ricas em ergosterol (ver Cap. 34). Somente após ter penetrado na membrana do fungo é que a flucitosina pode ser convertida em sua forma ativa (5-fluoruracila, que é convertida em 5-FdUMP, um inibidor irreversível da timidilato sintase) por uma desaminase específica de fungo. Devido ao índice terapêutico particularmente baixo da anfotericina B (que constitui primariamente uma conseqüência de sua neurotoxicidade), essa combinação tem a grande vantagem de reduzir a dose de anfotericina B necessária no tratamento de uma infecção fúngica sistêmica, como a meningite criptocócica.

O **sulfametoxazol** e o **trimetoprim** costumam ser utilizados em combinação no tratamento da pneumonia por *Pneumocystis carinii*, uma infecção oportunista freqüentemente observada em pacientes com AIDS, bem como no tratamento de muitas infecções do trato urinário causadas por microrganismos Gram-negativos entéricos. Uma combinação análoga, a **sulfadoxina** e a **pirimetamina**, é utilizada no tratamento da malária, da toxoplasmose e de outras infecções por protozoários. Essas combinações ilustram um segundo mecanismo pelo qual os fármacos podem exercer um efeito sinérgico. O mecanismo do sinergismo baseia-se na inibição de duas etapas na biossíntese de ácido fólico que afetam a concentração celular do mesmo metabólito crítico, o diidrofolato (ver Cap. 31). A forma reduzida desse metabólito, o tetraidrofolato, é um substrato necessário para a biossíntese de purinas e para muitas reações de transferência de um carbono, sendo, portanto, necessária para a replicação do DNA e a divisão celular (Fig. 31.7).

As sulfonamidas são inibidores competitivos da diidropteroato sintase, a enzima que catalisa a primeira etapa na síntese de tetraidrofolato a partir do PABA e da pteridina. O trimetoprim e a pirimetamina inibem uma etapa subseqüente dessa via, atuando como inibidores competitivos das isoformas da diidrofolato redutase (DHFR) de bactérias e protozoários, respectivamente. A redução induzida pela sulfonamida na concentração celular de diidrofolato atua de modo sinérgico com o trimetoprim ou a pirimetamina, visto que estes últimos fármacos competem com a diidrofolato pela sua ligação à DHFR. (Em outras palavras, a ação do trimetoprim ou da pirimetamina é potencializada, visto que a sulfonamida atua ao diminuir a concentração de diidrofolato, o substrato que compete com esses fármacos para a sua ligação à enzima.) Além disso, a resistência a essa combinação não pode desenvolver-se facilmente, visto que as cepas resistentes ao trimetoprim possuem habitualmente uma DHFR alterado, que possui menor afinidade pelo diidrofolato. Nessas circunstâncias, a concentração mais baixa de diidrofolato que resulta da ação da sulfonamida é insuficiente para permitir que a DHFR alterado possa suprir as necessidades celulares de tetraidrofolato. Para que haja desenvolvimento de resistência à combinação farmacológica, a célula deve simultaneamente produzir quantidades excessivas de PABA (para superar a inibição competitiva pela sulfonamida) e haver mutação da DHFR (para diminuir a afinidade dessa enzima pelo trimetoprim). Essa combinação de eventos tem pouca probabilidade de ocorrer numa única célula bacteriana ou de protozoário.

Co-Administração de Penicilinas com Inibidores da β-Lactamase

A combinação de um antibiótico β-lactâmico com um inibidor da β-lactamase (por exemplo, **ácido clavulânico**, **sulbactam**, **tazobactam**) ilustra um mecanismo de interação medicamentosa que não é tecnicamente sinérgico (visto que o inibidor da β-lactamase não tem nenhuma atividade antibacteriana intrínseca), mas que compartilha uma semelhança funcional com as combinações de fármacos discutidas anteriormente. O ácido clavulânico é um inibidor da β-lactamase, uma enzima utilizada por muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas resistentes a β-lactâmicos para inativar as penicilinas (ver Cap. 33). Ao impedir a hidrólise e a inativação das penicilinas, o ácido clavulânico (e outros inibidores da β-lactamase) aumenta acentuadamente a potência das penicilinas (e de outros β-lactâmicos) contra bactérias que expressam a β-lactamase. Essa combinação tem sido efetiva no tratamento de infecções causadas por *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, que constitui uma causa comum de otite média em lactentes. Tipicamente, esses microrganismos adquiriram resistência às penicilinas através de uma β-lactamase codificada por plasmídios.

Infecções Polimicrobianas e Potencialmente Fatais

As combinações de agentes antimicrobianos são utilizadas não apenas para impedir o desenvolvimento de resistência e atuar de modo sinérgico contra um patógeno específico conhecido, mas também para tratar infecções polimicrobianas e infecções para as quais o tratamento deve ser iniciado antes da identificação do micróbio causador da infecção. Consideremos, por exemplo, o caso de um apêndice roto ou de divertículo colônico a partir do qual houve extravasamento de bactérias na cavidade peritoneal. Esse abscesso intra-abdominal tende a conter um amplo espectro de microrganismos — demasiado amplo para que seja tratado efetivamente por um único antibiótico. Após drenagem do abscesso, o tratamento com uma combinação de agentes antibacterianos como **aminoglicosídio** — para matar as Enterobacteriaceae Gram-negativas aeróbicas (por exemplo, *E. coli*) — e **clindamicina** ou **metronidazol** — para matar anaeróbios (por exemplo, *Bacteroides fragilis;* ver Cap. 35) — freqüentemente resulta em eliminação da infecção. Nos casos em que está indicado um tratamento presuntivo antes da identificação do microrganismo causal, deve-se efetuar uma cultura de amostras de líquidos corporais, como sangue, escarro, urina e líquido cefalorraquidiano (LCR) antes de instituir a terapia. A seguir, administra-se uma combinação de fármacos com atividade contra os micróbios que mais provavelmente

estão envolvidos na infecção (ou que poderiam resultar em desfecho mais grave) até que se efetue uma identificação bacteriológica positiva e sejam obtidos os resultados da sensibilidade a fármacos. Nesse estágio, pode ser possível interromper fármacos desnecessários para implementar uma monoterapia potente e específica.

COMBINAÇÕES FARMACOLÓGICAS DESFAVORÁVEIS

Algumas vezes, pode ocorrer antagonismo na quimioterapia de combinação, embora se deva evitar essa situação, quando possível. O antagonismo é mais comumente observado quando se utilizam agentes –státicos em associação com agentes –cidas. Por exemplo, as **tetraciclinas** são antimicrobianos bacteriostáticos que antagonizam a atividade bactericida das **penicilinas** (ver Cap. 32). Convém lembrar que a atividade bactericida das penicilinas depende do crescimento das células. Ao inibir a reação de transpeptidação envolvida na ligação cruzada da parede celular bacteriana, as penicilinas criam um desequilíbrio entre a síntese da parede celular e a sua degradação mediada pela autolisina. Se a célula bacteriana continuar crescendo, esse processo leva à formação de um esferoplasto e, por fim, à lise osmótica. Por conseguinte, um inibidor da síntese protéica, como a tetraciclina, que interrompe o crescimento celular, irá antagonizar o efeito de um β-lactâmico. De forma semelhante, os **imidazólicos** e **triazólicos** são agentes fungistáticos que antagonizam a atividade fungicida da **anfotericina B** (ver Cap. 34). O mecanismo do antagonismo pode ser percebido ao verificar que a anfotericina B atua através de sua ligação ao ergosterol e formação de poros na membrana fúngica, enquanto os imidazólicos e os triazólicos inibem a enzima microssomal dependente do citocromo P450, a 14α-esterol desmetilase, que está envolvida na biossíntese do ergosterol. Por conseguinte, os imidazólicos e os triazólicos opõem-se à ação da anfotericina B, visto que diminuem a concentração do alvo da anfotericina B. (Apesar dessas considerações, os agentes antimicrobianos –státicos e –cidas são algumas vezes utilizados clinicamente em associação quando não existem outras alternativas satisfatórias. Nessas circunstâncias, pode ser necessário aumentar a dose do fármaco –stático e/ou –cida para superar a interação medicamentosa antagonista. A conseqüente elevação nos níveis de um ou de ambos os fármacos da associação pode levar a uma maior probabilidade de efeitos adversos.)

TERAPIA DE COMBINAÇÃO ANTIVIRAL: HIV

Conforme discutido no Cap. 36, não existe nenhum agente anti-HIV que demonstre proporcionar um benefício supressor a longo prazo quando utilizado como único medicamento. Isso se deve, em grande parte, ao desenvolvimento de resistência ao fármaco.

O ciclo de vida dos vírus é de suma importância para compreender a razão pela qual a monoterapia contra o HIV não consegue suprimir a replicação do vírus a longo prazo (ver Cap. 36; Fig. 36.2). Após ligação e fusão do vírus, a enzima viral transcriptase reversa (TR) sintetiza DNA de fita dupla a partir do genoma de RNA viral de fita simples. A seguir, o DNA integra-se no cromossomo do hospedeiro e sofre repetidas transcrições utilizando o processo de transcrição da célula hospedeira. Essas transcrições genômicas completas são finalmente acondicionadas em vírions, que passam a infectar novas células. Todavia, a TR do HIV é relativamente inacurada, de modo que a taxa de erros na replicação é muito elevada. Além disso, a transcrição do DNA integrado em RNA também está sujeita a erro. Em conseqüência, cada nova partícula de HIV contém, em média, uma mutação em relação ao vírus parental. Embora a taxa de erros resultante não seja tão alta a ponto de ser intolerável para o vírus, ela é elevada o suficiente para que, depois de ciclos repetidos de infecção, transcrição reversa e transcrição, um número significativo de vírus passe a codificar alvos alterados de terapia anti-HIV, adquirindo, assim, resistência, até mesmo antes do tratamento.

Dentro do contexto das taxas elevadas de mutação, a quimioterapia de combinação mostra-se benéfica. As combinações de inibidores da TR (por exemplo, AZT e 3TC) são mais efetivas do que o uso isolado de um inibidor da TR, em parte pelo fato de que a resistência a um análogo de nucleosídio não confere necessariamente resistência a outro. O atual padrão de tratamento da infecção pelo HIV é a denominada "terapia tríplice". A terapia tríplice pode utilizar um inibidor da TR análogo de nucleosídio em combinação com um inibidor não-nucleosídio da transcriptase reversa (INNTR) e um inibidor da protease, ou dois análogos de nucleosídios e um inibidor da protease, ou dois análogos de nucleosídios e um INNTR. Os estudos clínicos realizados demonstraram que essas combinações são capazes de reduzir os níveis plasmáticos de RNA viral abaixo do limite de detecção (atualmente, 50 cópias/mL). Nesses baixos níveis de replicação viral, a probabilidade de desenvolvimento de resistência a qualquer um dos fármacos é acentuadamente reduzida. Assim, por exemplo, foi constatado que as combinações permanecem efetivas por períodos muito mais longos de tempo do que qualquer agente isoladamente. Entretanto, os esquemas complicados de administração (que estão melhorando) e os efeitos adversos dessas combinações podem reduzir a aderência do paciente ao tratamento. Por conseguinte, embora alguns pesquisadores sejam otimistas no sentido de que o tratamento agressivo precoce com combinações de fármacos possa suprimir indefinidamente a replicação viral, outros preferem aguardar antes de instituir esse tipo de tratamento agressivo.

QUIMIOTERAPIA DE COMBINAÇÃO ANTINEOPLÁSICA

A quimioterapia antineoplásica depara-se com várias dificuldades intrínsecas. *As células cancerosas podem ser consideradas como células "próprias alteradas", que mantêm diversas semelhanças com as células normais não-cancerosas, tornando difícil estabelecer alvos específicos contra as células cancerosas.* Além disso, muitos dos agentes quimioterápicos atualmente disponíveis para o câncer apresentam numerosos efeitos adversos, que freqüentemente limitam a sua dose e freqüência de administração. Apesar desses obstáculos, a quimioterapia de combinação sofreu notáveis avanços no tratamento do câncer, incluindo os exemplos da doença de Hodgkin e do câncer testicular discutidos no final desta seção. O Quadro 39.2 fornece uma visão geral das principais classes de fármacos antineoplásicos, incluindo seus mecanismos de ação, especificidades do ciclo celular, principais mecanismos de resistência e toxicidades que limitam a sua dose. Observe que todas essas classes de fármacos já foram discutidas em capítulos anteriores; a discussão que se segue integra as informações relevantes sobre cada fármaco em particular dentro de um contexto clínico.

QUADRO 39.2 Classes de Agentes Quimioterápicos para o Câncer

CLASSE DE FÁRMACOS	MECANISMO DE AÇÃO	ESPECIFICIDADE DO CICLO CELULAR	PRINCIPAL MECANISMO DE RESISTÊNCIA	TOXICIDADE QUE LIMITA A DOSE
Agentes alquilantes	Ligação cruzada do DNA, RNA, proteína	Inespecíficos	↑ reparo do DNA, ↓ captação de fármacos, ↑ inativação de fármacos	Medula óssea
Complexos de platina	Ligações cruzadas intrafita de DNA (G-G)	Inespecíficos	↑ reparo do DNA, ↓ captação de fármacos, ↑ inativação de fármacos	Renal
Antimetabólitos	Ruptura da síntese, utilização e incorporação de nucleotídios	S	↓ captação de fármacos, ↓ ativação de fármacos, ↑ inativação de fármacos, ↑ ou alteração da enzima-alvo, via de recuperação	Medula óssea
Hidroxiuréia	Inibe a ribonucleotídio redutase	S	↑ reparo do DNA, ↓ captação de fármacos, ↑ inativação de fármacos	Medula óssea
Produtos naturais				
Bleomicina	Cisão das fitas de DNA	G2	↑ inativação de fármacos?	Fibrose pulmonar
Camptotecinas	Inibição da topoisomerase I	S	↑ efluxo de fármacos?	Medula óssea
Antraciclinas	Intercalação no DNA, inibição da topoisomerase II, peroxidação lipídica	G2	↑ efluxo de fármacos	Medula óssea/coração
Epipodofilotoxinas	Inibição da topoisomerase II	S/G2	↑ efluxo de fármacos	Medula óssea/diarréia
Alcalóides da vinca	Ruptura da montagem dos microtúbulos	M	↑ efluxo de fármacos	Medula óssea/neuropatia
Taxanos	Ruptura da desmontagem dos microtúbulos	M	↑ efluxo de fármacos	Medula óssea (leve)
Hormônios/antagonistas				
Prednisona	Agonista do receptor de glicocorticóides	G1	Perda da sensibilidade a hormônios (↑ ou alteração do receptor do alvo)	Síndrome cushingóide
Tamoxifeno	Antagonista do receptor de estrógenos		Perda do crescimento dependente de estrógeno	Câncer endometrial/trombose
Anastrozol	Inibidor da aromatase		Perda do crescimento dependente de estrógeno	Osteoporose
Flutamida	Antagonista dos receptores de andrógenos		Perda do crescimento dependente de andrógeno	
Leuprolida	"Superagonista" dos receptores de GnRH		Perda do crescimento dependente de andrógeno	
Anticorpos monoclonais	Dirigidos contra antígenos específicos do tumor			Reações à infusão (febre/exantema/dispnéia)
Conjugados de toxinas	Dirigidos contra antígenos específicos do tumor			
Modificadores da resposta biológica				
Interferona-alfa	Agonista do receptor de interferona			Medula óssea/neurotoxicidade/cardiotoxicidade
Interleucina-2	Agonista do receptor de IL-2 (proliferação, diferenciação das células T)			Hipotensão/edema pulmonar
Agentes de diferenciação	Induzem a diferenciação das células cancerosas			
Tretinoína	Agonista do receptor de ácido retinóico α		Mutação do gene de fusão PML-RAR-α	Síndrome do ácido retinóico
Antagonista do receptor de fator do crescimento da epiderme (EGFR)	Inibe o domínio de tirosinocinase do EGFR ou atua contra o domínio extracelular do EGFR		Mutação da EGFR cinase	Pele/GI (diarréia)
Trastuzumabe	ErbB2 (Her-2)			Cardiotoxicidade
Inibidores de BCR-ABL/C-KIT/PDGFR	Inibem o domínio de tirosinocinase protéica		Mutação de BCR-ABL	Pele/GI (diarréia)/retenção hídrica
Inibidores do proteassomo	Inibem a degradação protéica pelo proteassomo		Mutação de p53, ↑ expressão de HSP-27	Neurotoxicidade/medula óssea
Inibidores da angiogênese	Dirigidos contra o domínio extracelular do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)			Renal (proteinúria)/hipertensão
Fármacos imunomoduladores	Inibem o TNF, inibem a angiogênese mediada pelo fator de crescimento dos fibroblastos, co-estimulam as células T			Trombose (talidomida)/medula óssea (lenalidomida)

GI, gastrintestinal.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Dizem que o câncer é um distúrbio do ciclo celular. Para perceber os desafios que precisam ser enfrentados no tratamento do câncer com terapia farmacológica, convém examinar o modelo atual de transformação oncogênica. As células somáticas normais sofrem diferenciação durante o seu processo de maturação a partir de uma pequena população de células-tronco com capacidade de regeneração. Como as células perdem a sua capacidade de divisão à medida que progridem ao longo de sua via de diferenciação, não é surpreendente que as neoplasias malignas tenham tendência a surgir em populações de células imaturas ou indiferenciadas (talvez até mesmo a partir de células-tronco). Em nível molecular, o processo de transformação maligna envolve múltiplas etapas, incluindo a perda de produtos dos genes supressores tumorais (por exemplo, p53 e Rb) e ativação de proto-oncogenes (por exemplo, *ras* e *c-myc*) através de vários processos, como mutação somática, translocação do DNA e amplificação gênica. As alterações adquiridas nos genes que regulam a progressão das células pelo ciclo celular conferem uma vantagem para as células malignas em termos de crescimento, que passam a proliferar na ausência de sinais regulatórios normais de crescimento. Algumas das células transformadas mais agressivas multiplicam-se numa taxa de cerca de duas divisões por dia. Nessa velocidade, uma única célula desse tipo pode dar origem a uma massa clinicamente detectável de 1 g (10^9 células) em apenas 15 dias, podendo ser alcançada uma carga tumoral de 1 kg (10^{12} células) em 20 dias, o que é freqüentemente incompatível com a vida.

Felizmente, a oncogênese costuma ocorrer muito mais lentamente — um fato que sustenta o conceito de triagem para muitos tipos de câncer (por exemplo, cervical, de próstata e de cólon). Uma célula maligna pode dar origem a uma pequena colônia de células (10^6 células) com bastante rapidez, porém o seu crescimento posterior é detido pela disponibilidade limitada de oxigênio e nutrientes. Como o oxigênio pode sofrer difusão passiva nos tecidos a uma distância de apenas 2 a 3 mm, as células que se encontram no centro da massa tumoral em crescimento tornam-se hipóxicas e entram na fase G_0 (de repouso). Em conseqüência, a percentagem de células que sofrem difusão ativa (isto é, a fração de crescimento do tumor) diminui à medida que o tamanho do tumor aumenta. Além disso, a proliferação contínua de células nas margens do tumor provoca uma diminuição adicional da pO_2 no centro do tumor, de modo que as células tumorais hipóxicas começam a morrer (necrose central). O tumor continua crescendo, ainda que numa velocidade mais lenta, visto que a taxa de divisão celular nas margens excede a taxa de necrose central. Em algum momento, as células tumorais hipóxicas podem expressar ou induzir a expressão estromal de fatores angiogênicos (por exemplo, fator de crescimento endotelial vascular, VEGF), que induzem a vascularização do tumor. A vascularização pode ser acompanhada de súbito aumento da fração de crescimento, à medida que as células que se encontram na fase G_0 entram no ciclo celular.

Como uma única célula maligna tem a capacidade de sofrer expansão clonal para dar origem a um tumor, acredita-se que toda célula maligna deva ser destruída para obter a cura do câncer. Essa hipótese, juntamente com a hipótese de "destruição logarítmica" para a destruição de células tumorais (ver Cap. 31), sugere que *é necessário administrar múltiplos ciclos de quimioterapia nas doses mais altas toleráveis e nos intervalos mais freqüentes toleráveis para obter uma cura*. A quimioterapia antineoplásica obedece habitualmente à cinética de primeira ordem (isto é, uma *fração* constante de células tumorais é destruída a cada ciclo de quimioterapia). Essa cinética de destruição de células tumorais difere da destruição dependente do tempo que caracteriza muitos agentes antimicrobianos, que obedece a uma cinética de ordem zero (isto é, um *número* fixo de micróbios é destruído por unidade de tempo).

Somando-se à dificuldade de um tratamento bem-sucedido para o câncer está o fenômeno de progressão tumoral, em que uma população de células malignas de origem clonal torna-se heterogênea através do acúmulo de múltiplas alterações genéticas (mutações). Quando submetidos a uma pressão seletiva pela vigilância imune ou pela administração de um agente antineoplásico, subclones do tumor com fenótipos relativamente não-antigênicos ou resistentes a fármacos são selecionados segundo os princípios de Darwin. As mutações que conferem resistência a fármacos são particularmente preocupantes, visto que muitas células transformadas, tendo perdido a sua capacidade de reparo de lesão do DNA, caracterizam-se por instabilidade genômica. Por conseguinte, as deleções, as amplificações gênicas, as translocações e as mutações pontuais não são eventos raros e podem resultar em resistência a fármacos antineoplásicos através de qualquer um dos mecanismos apresentados no Quadro 39.3.

Com a possível exceção das classes de terapias recém-desenvolvidas, que se baseiam em alvos moleculares seletivamente expressos por um clone de células malignas (por exemplo, um anticorpo clonal dirigido contra um antígeno de célula tumoral ou um inibidor enzimático dirigido contra uma molécula de transdução de sinais que sofreu mutação; ver Cap. 1, Cap. 38 e Cap. 53), a quimioterapia antineoplásica tem sido direcionada para interromper o ciclo celular nas células em rápida divisão. Alguns desses agentes atuam ao induzir uma lesão do DNA e apoptose subseqüente em todas as fases do ciclo celular, ao passo que outros atuam de modo seletivo em uma fase do ciclo celular (ver Cap. 31, especialmente a Fig. 31.4). Infelizmente, esses fármacos também estão associados a uma toxicidade significativa para o hospedeiro, sobretudo para tecidos que normalmente apresentam uma elevada taxa de renovação celular (por exemplo, medula óssea, folículos pilosos, epitélio intestinal). Em conseqüência, a neutropenia, a trombocitopenia, a anemia, a alopecia, a náusea e as ulcerações orais e intestinais constituem efeitos adversos comuns de muitos agentes antineoplásicos.

Embora muitos linfomas de rápido crescimento e leucemias pareçam desaparecer com a quimioterapia antineoplásica, os tumores sólidos mais indolentes devem ser tratados com radioterapia adjuvante (isto é, para potencializar a quimioterapia) e/ou cirurgia. Quando esses tumores são detectados clinicamente, já estão freqüentemente muito grandes e já podem ter metastatizado amplamente. Nesses casos, a remoção cirúrgica do tumor primário é muitas vezes seguida de radioterapia e/ou quimioterapia sistêmica, utilizando agentes que penetram em vários tecidos (por exemplo, cérebro, fígado) passíveis de abrigar doença metastática.

Em resumo, a terapia para o câncer deve eliminar todas as células malignas do corpo, tornando desejável o uso de altas doses de agentes quimioterápicos. (Na prática, os mecanismos imunes podem ser capazes de eliminar pequenos números de células cancerosas remanescentes, se essas células forem imunogênicas o suficiente.) Todavia, a toxicidade desses agentes relativamente não-seletivos limita as doses passíveis de administrar. Além disso, pode-se verificar o desenvolvimento de resistência a esses fármacos através de alterações genéticas. Por fim, como o alvo desses agentes consiste, principalmente, em células que sofrem rápida divisão, os fármacos antineoplásicos são muito menos efetivos contra os grandes tumores sólidos que apresentam baixa fração de crescimento. Cada uma

QUADRO 39.3 Mecanismos de Resistência Tumoral a Agentes Quimioterápicos

MECANISMO DE RESISTÊNCIA TUMORAL	EXEMPLOS
Mecanismos Farmacocinéticos	
Acúmulo insuficiente do fármaco	
Captação insuficiente do fármaco	Metotrexato, doxorrubicina
Efluxo do fármaco a partir da célula tumoral (fenótipo MDR)	Alcalóides da vinca, etoposídeos, doxorrubicina
Distribuição insuficiente do fármaco	
Locais santuários (por exemplo, cérebro, testículo)	Metotrexato, ara-C
Metabolismo desfavorável do fármaco ou pró-fármaco	
Ativação insuficiente do pró-fármaco	5-FU, 6-MP, ara-C, 6-TG
Inativação aumentada do fármaco	
Hiperexpressão da citidina desaminase	Ara-C
Hiperexpressão da fosfatase alcalina	6-TG, 6-MP
Mecanismos Farmacodinâmicos	
Hiperexpressão, alteração ou perda da molécula-alvo*	
Diidrofolato redutase	Metotrexato
Concentração diminuída de co-fator	5-FU
Concentração aumentada da molécula competidora	Metabólito do ara-C (dCTP)
Reparo de lesões induzidas por fármacos no DNA, nas proteínas ou nos lipídios (membranas)	Agentes alquilantes
Utilização aumentada de vias alternativas	Antimetabólitos
Resistência à apoptose induzida por fármacos	A maioria dos agentes antineoplásicos

*Devido a mutação, amplificação ou deleção do DNA; alteração da transcrição ou processamento pós-transcrição; alteração da tradução ou modificação pós-tradução; ou alteração da estabilidade do alvo.

dessas considerações aponta para a necessidade de esquemas farmacológicos de combinação para o tratamento do câncer. A seguir, são discutidos os princípios farmacológicos básicos desses esquemas.

FUNDAMENTOS BÁSICOS DA QUIMIOTERAPIA DE COMBINAÇÃO

Na quimioterapia antineoplásica, os esquemas farmacológicos de combinação incluem tipicamente agentes que atuam sobre diferentes alvos moleculares, em diferentes fases do ciclo celular ou com diferentes toxicidades que limitam a dose administrada (Quadro 39.2). Essa estratégia afeta as células tumorais que sofrem divisão assincrônica, diminui o desenvolvimento de resistência a fármacos e permite que cada fármaco possa ser administrado em sua dose mais alta tolerável, maximizando, assim, a eficácia, sem toxicidade excessiva. Os avanços recentes na terapia de suporte também aumentaram as doses máximas toleradas de muitos agentes antineoplásicos. Por exemplo, o uso rotineiro de antieméticos, o transplante de medula óssea autóloga, os fatores de crescimento hematopoéticos (por exemplo, **GM-CSF**, **G-CSF**, **eritropoetina**) e os antibióticos de amplo espectro profiláticos reduziram as complicações dos esquemas de quimioterapia mielossupressora. De forma semelhante, o tratamento com **alopurinol** para impedir a hiperuricemia que poderia ocorrer em conseqüência da liberação disseminada e metabolismo das purinas a partir das células tumorais necróticas (isto é, **síndrome de lise tumoral**) reduziu a morbidade associada ao uso de altas doses de quimioterapia sistêmica (ver Cap. 47). Por fim, a denominada "**leucovorina como resgate**" após a administração de altas doses de **metotrexato** poupa seletivamente as células não-malignas, impedindo a sua morte associada à depleção de tetraidrofolato (ver Cap. 31).

Ao contrário do tratamento das infecções bacterianas e virais, a quimioterapia para o câncer emprega freqüentemente uma estratégia de doses intermitentes. O principal fundamento lógico para essa estratégia consiste em evitar a toxicidade inaceitável para as células e os tecidos normais, proporcionando, por exemplo, tempo suficiente para haver recuperação da medula óssea. As doses intermitentes também podem ter a vantagem de "empurrar" algumas células, que não estão se dividindo, para fora da fase G_0, tornando-as mais suscetíveis a ciclos subseqüentes de quimioterapia. Este último fundamento levou ao uso da radioterapia adjuvante e inclusão de fármacos inespecíficos do ciclo celular em certos esquemas de quimioterapia de combinação. Em alguns estudos, foi constatado que ambas as estratégias aumentaram significativamente as frações de crescimento de tumores. Apesar dessas considerações, a administração contínua de agentes quimioterápicos é, em certas ocasiões, benéfica no tratamento de tumores cujo ciclo é lento (por exemplo, mieloma múltiplo) ou nos casos em que a infusão de "bolo" do fármaco está associada a uma toxicidade significativamente maior (por exemplo, **antraciclinas**).

Por fim, algumas combinações de agentes antineoplásicos recorrem a efeitos sinérgicos conhecidos. Um exemplo clinicamente importante é a interação entre as **5-FU** e o **metotrexato**. Esses fármacos são utilizados em associação no tratamento de muitos adenocarcinomas, incluindo cânceres de mama, de cólon e de próstata. Ambos os fármacos são específicos da fase S e possuem toxicidades comuns que limitam a sua dose (lesão da medula óssea e da mucosa intestinal), de modo que o seu uso em combinação pode ser surpreendente (ver Cap. 31 e Cap. 37). O mecanismo do sinergismo parece consistir na ativação aumentada da 5-FU na presença de metotrexato. Convém lembrar que a 5-FU é metabolizada por vias de recuperação celular, que finalmente convertem o fármaco na forma ativa 5-FdUMP, que inibe irreversivelmente a enzima timidi-

QUADRO 39.4 Sistema de Estadiamento de Ann Arbor para Doença de Hodgkin

ESTÁGIO	DESCRIÇÃO	SUBCLASSIFICAÇÃO
I	Comprometimento de uma única região de linfonodos	IA: Ausência de sintomas sistêmicos IB: Sintomas sistêmicos (por exemplo, febre, sudorese noturna, perda de peso) IE: Extensão contígua extranodal
II	Comprometimento de duas ou mais regiões de linfonodos no mesmo lado do diafragma	IIA: Ausência de sintomas sistêmicos IIB: Sintomas sistêmicos IIE: Extensão contígua extranodal
III	Comprometimento de regiões de linfonodos em ambos os lados do diafragma	IIIA: Ausência de sintomas sistêmicos IIIB: Sintomas sistêmicos IIIS: Comprometimento esplênico IIIE: Extensão contígua extranodal
IV	Doença disseminada comprometendo múltiplos órgãos extralinfáticos (por exemplo, fígado, baço, medula óssea)	IVA: Ausência de sintomas sistêmicos IVB: Sintomas sistêmicos

lato sintase. A primeira etapa na ativação da 5-FU é catalisada pela enzima fosforribosil transferase: 5-FU + PRPP → 5-FUMP + PP_i. O metotrexato, um inibidor da biossíntese de purinas, potencializa essas vias de recuperação. Em particular, as células tratadas com metotrexato apresentam níveis elevados de 5-fosforribosil-1-pirofosfato (PRPP), que favorece a conversão da 5-FU em 5-FUMP, que é finalmente convertido em 5-FdUMP pela ação da ribonucleotídio redutase.

EXEMPLOS DE QUIMIOTERAPIA DE COMBINAÇÃO ANTINEOPLÁSICA

Doença de Hodgkin

O tratamento da doença de Hodgkin (DH) ilustra o uso racional de combinações de agentes antineoplásicos. Nessa doença, ocorre proliferação clonal de células de Reed-Sternberg (RS) dentro de um denso conjunto de células inflamatórias reativas. A DH origina-se a partir de um único linfonodo e progride de modo contíguo, acometendo o tecido linfóide adjacente. A célula de RS é a célula neoplásica, que parece originar-se de células B, tornando a doença um verdadeiro linfoma. Os subtipos patológicos, definidos com base na morfologia das células de RS e no padrão de alterações inflamatórias reativas circundantes, incluem a DH com esclerose nodular, celularidade mista e depleção de linfócitos.

Tipicamente, os pacientes apresentam linfadenopatia (cervical, supraclavicular, axilar ou inguinal) e/ou sintomas sistêmicos, incluindo febre, mal-estar, prurido, sudorese noturna e perda de peso. O estágio da doença determina o tratamento; assim, os pacientes com doença nos estágios iniciais (estágios I e II) são submetidos a radioterapia, com ou sem quimioterapia, enquanto os pacientes com doença nos estágios avançados (estágios III ou IV) necessitam de quimioterapia de combinação (Quadro 39.4).

Antes da introdução dos agentes alquilantes em meados da década de 1960, a quimioterapia com um único agente para a DH avançada resultava em uma sobrevida mediana de 1 ano. Com o desenvolvimento do **MOPP (mecloretamina**, **vincristina**, **procarbazina** e **prednisona)**, a primeira combinação bem-sucedida de agentes antineoplásicos, metade desses pacientes obteve cura da doença. Entretanto, o tratamento permanecia limitado em virtude de sua toxicidade significativa, incluindo complicações gastrintestinais e neurológicas precoces, bem como esterilidade tardia e neoplasias malignas secundárias (síndrome mielodisplásica, leucemia não-linfocítica aguda e linfoma não-Hodgkin). As investigações adicionais levaram ao desenvolvimento da combinação **ABVD (doxorrubicina**, **bleomicina**, **vimblastina** e **dacarbazina)**, que é freqüentemente menos tóxica e pelo menos tão efetiva quanto o MOPP. A ABVD ou uma combinação de ABVD/MOPP continuam sendo o padrão atual de tratamento para estágios avançados da DH. O fundamento lógico da combinação ABVD provém do reconhecimento de que esse esquema combina agentes tanto seletivos quanto não-seletivos do ciclo celular, bem como fármacos com diferentes toxicidades que limitam a dose. Em comparação com o MOPP, o ABVD está associado a um número significativamente menor de complicações hematológicas e gonadais e neoplasias malignas secundárias.

Câncer Testicular

Os princípios de quimioterapia de combinação antineoplásica também são exemplificados no tratamento do câncer testicular. Esse tumor, que surge do epitélio espermatogênico do testículo, é habitualmente detectado como massa testicular ao exame físico. O tumor metastatiza através dos canais linfáticos para os linfonodos pélvicos e periaórticos antes de sofrer ampla disseminação por via hematogênica. O tratamento da doença local (sem qualquer evidência de metástases) consiste em remoção cirúrgica do testículo afetado, com ou sem radiação pélvica. A doença avançada exige tratamento sistêmico com quimioterapia de combinação. O esquema padrão de tratamento é o **PVB** (Fig. 39.4). Dos três fármacos utilizados nesse esquema (**cisplatina**, **vimblastina** e **bleomicina**), a cisplatina é o fármaco inespecífico do ciclo celular que pode induzir as células tumorais que não sofrem divisão a passar para o reservatório de ciclo ativo, onde se tornam suscetíveis à ação dos agentes específicos do ciclo celular, a bleomicina e a vimblastina. Os fármacos incluídos nessa combinação apresentam diferentes alvos moleculares, atuam em fases diferentes do ciclo celular e exibem diferentes toxicidades que limitam a dose. As doses intermitentes proporcionam um tempo suficiente para que cada sistema de órgãos afetado (pulmonar, renal e medula óssea)

possa se recuperar entre os ciclos. Após remoção cirúrgica do tumor primário, esse esquema leva habitualmente à cura.

TRATAMENTO DA DOENÇA REFRATÁRIA OU RECORRENTE

Embora a quimioterapia de combinação tenha resultado em melhora pronunciada da sobrevida no caso de alguns cânceres, muitos cânceres tornam-se refratários à quimioterapia de combinação padrão. Se um esquema de quimioterapia padrão fracassar, outras opções incluem terapia com fármacos experimentais, cuidados paliativos ou novos fármacos aprovados para uso após a falha do tratamento. Muitos pacientes decidem inscrever-se em estudos clínicos experimentais. Essa decisão pode estar baseada na esperança de que um agente em fase de investigação possa demonstrar ser eficaz, porém com a compreensão de que um verdadeiro benefício só poderá ser obtido em futuros pacientes. O tratamento paliativo e a assistência em asilos constituem alternativas para um tratamento farmacológico contínuo nos casos de doença metastática avançada. Um número crescente de fármacos com novos mecanismos de ação está se tornando disponível para doenças que, de outro modo, seriam refratárias ao tratamento. Muitos desses agentes atuam seletivamente sobre antígenos específicos tumorais e vias de transdução de sinais, conforme discutido nos Caps. 38 e 53. A otimização das combinações desses fármacos e de outros agentes antineoplásicos para maior eficácia e segurança representa um importante desafio para o futuro.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Os princípios da quimioterapia de combinação ressaltam a importância do tratamento com associações de fármacos numa variedade de situações clínicas. O uso de combinações de fármacos aumentou acentuadamente a eficiência do tratamento das doenças tanto infecciosas quanto neoplásicas. As vantagens oferecidas por esquemas de múltiplos fármacos em comparação com a terapia com um único fármaco (monoterapia) incluem aumento da eficácia antimicrobiana, antiviral e antineoplásica, diminuição da resistência global a fármacos, redução da toxicidade para o hospedeiro e cobertura mais ampla de microrganismos patogênicos suspeitos. Essas vantagens são ilustradas pelo uso racional de associações de fármacos no tratamento de infecções causadas pelo *Mycobacterium tuberculosis* e pelo HIV, bem como no tratamento de distúrbios neoplásicos, como a doença de Hodgkin e o câncer testicular. O tratamento de doenças causadas por microrganismos resistentes a múltiplos fármacos, como a TB-RMF e o HIV-RMF, continua sendo um desafio especial, assim como o tratamento dos cânceres geneticamente heterogêneos com baixa fração de crescimento, como os cânceres de pulmão, de cólon, de mama e de próstata. O aprimoramento contínuo dos esquemas de quimioterapia de combinação irá depender de uma compreensão mais aprofundada dos alvos moleculares e das vias metabólicas utilizadas pelos microrganismos e pelas células cancerosas.

Fig. 39.4 Esquema de quimioterapia de combinação com platina-vimblastina-bleomicina (PVB) para o câncer testicular. O esquema PVB utilizado no tratamento do câncer testicular consiste em uma combinação de cisplatina, vimblastina e bleomicina. A cisplatina é um fármaco inespecífico do ciclo celular; esse agente pode induzir a passagem de células que não sofrem divisão para o ciclo celular, onde podem ser mortas pela bleomicina, um agente específico da fase G2, e pela vimblastina, um agente específico da fase M. O esquema de doses intermitentes limita a toxicidade do fármaco e proporciona um tempo suficiente para que a medula óssea se recupere da mielossupressão induzida pelos fármacos. O ciclo de 3 semanas mostrado aqui é tipicamente administrado quatro vezes em sucessão (12 semanas no total).

■ *Leituras Sugeridas*

Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327:1478–1484. (*Essas combinações de agentes antineoplásicos ainda são o padrão de tratamento da forma avançada da doença de Hodgkin*.)

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to secondline drugs—worldwide, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:301–305. (*Revisão da rede internacional de laboratórios de tuberculose [TB] no tocante à incidência e à prevalência de* Mycobacterium tuberculosis *resistente a múltiplos fármacos [RMF] e extremamente fármaco-resistente [EFR]*.)

Chou R, Huffman LH, Fu R, et al. Screening for HIV: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005;143:55–73. (*Comparação dos benefícios e riscos do rastreamento de HIV e revisão da eficácia da terapia anti-retroviral extremamente ativa [HAART] em pacientes com formas avançadas da infecção por HIV*.)

Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. A*dv Enzyme Regul* 1984;22:27–55. (*Análise detalhada de modelos de combinações medicamentosas sinergistas, antagonistas e aditivas*.)

Dancey JE, Chen HX. Strategies for optimizing combinations of molecular targeted anticancer agents. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5:649–659. (*Discussão dos princípios de determinação de combinações de agentes antineoplásicos que poderiam ser mais promissores em ensaios pré-clínicos e clínicos*.)

Harvey RJ. Synergism in the folate pathway. *Rev Infect Dis* 1982; 4:255–260. (*Descrição da cinética do sinergismo entre o trimetoprim e as sulfonamidas*.)

Koynov KD, Tzekova VI, Velikova MT, et al. Cisplatin, vinblastine and bleomycin in the treatment of disseminated testicular cancer. *Int Urol Nephrol* 1993;25:389–394. (*Essa associação de agentes antineoplásicos ainda é o padrão de tratamento para o câncer testicular metastático*.)

Ormerod LP. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): epidemiology, prevention and treatment. *Br Med Bull* 2005;73/74: 17–24. (*Revisão da epidemiologia, da prevenção e do tratamento da tuberculose resistente a múltiplos fármacos*.)

Yazdanpanah Y, Sissoko D, Egger M, et al. Clinical efficacy of antiretroviral combination therapy based on protease inhibitors or non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: indirect comparison of controlled trials. *Br Med J* 2004;328:249–256 (doi:10.1136/bmj37995.435787.A6). (*Revisão das associações medicamentosas prescritas para a infecção pelo HIV*.)

■ *Agradecimentos*

Os autores agradecem a Shreya Kangovi e Gia Landry pelo esboço inicial do caso do Sr. M e pela discussão apresentada no capítulo sobre esse caso.

VI

Princípios de Inflamação e de Farmacologia Imune

40

Princípios de Inflamação e o Sistema Imune

Ehrin J. Armstrong e Lloyd B. Klickstein

Introdução
Caso
Visão Geral do Sistema Imune
Imunidade Inata
Células Apresentadoras de Antígeno
Ativação da Resposta Imune Inata
Imunidade Adaptativa
Complexo Principal de Histocompatibilidade
Diversidade Imunológica
Imunidade Humoral e Celular
Tolerância e Co-Estimulação
Mediadores Químicos da Inflamação
Histamina
Complemento
Eicosanóides
Citocinas
Outros Agentes
A Resposta Inflamatória
Dilatação dos Vasos
Recrutamento de Células
Quimiotaxia
Fagocitose
Resolução
Inflamação Crônica
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

A inflamação e o sistema imune estão estreitamente inter-relacionados. A inflamação consiste em uma complexa rede de respostas à lesão tecidual e infecção, caracterizada pelos sinais clínicos de *rubor* (vermelhidão), *calor*, *tumor* (tumefação), *dolor* (dor) e *functio laesa* (perda da função). O sistema imune é constituído pelas células e fatores solúveis, como anticorpos e proteínas do complemento, que medeiam a resposta inflamatória; essas células e fatores eliminam o estímulo inflamatório desencadeante e dão início ao processo de memória imunológica.

A resposta inflamatória normal é um processo agudo, que sofre resolução após a remoção do estímulo desencadeante. Podem ocorrer doenças de inflamação e imunidade devido a inflamação inapropriada ou quando a resposta inflamatória normal progride para a inflamação crônica, devido a uma resposta a longo prazo inapropriada a determinado estímulo (p. ex., alergias), ou devido à permanência do agente agressor, que não é removido (p. ex., infecção crônica, transplante e auto-imunidade).

São utilizadas duas estratégias farmacológicas para atuar na fisiopatologia das doenças imunes. A primeira envolve uma modificação dos mediadores de sinalização do processo inflamatório ou supressão de componentes do sistema imune. Essa estratégia constitui o fundamento racional dos fármacos que afetam as vias dos eicosanóides (Cap. 41), a histamina (Cap. 42) e as células do sistema imune (Cap. 43 e Cap. 44). Essa abordagem (pelo fato de depender da elucidação dos eventos moleculares nas vias pertinentes) ainda se encontra no seu início, mas promete levar ao desenvolvimento de fármacos novos num futuro previsível.

A segunda abordagem farmacológica utilizada em doença, como a doença ulcerosa péptica (Cap. 45), a asma (Cap. 46) e a gota (Cap. 47), envolve a modificação do estímulo fisiopatológico subjacente, removendo assim um estímulo para a inflamação. A diferença entre essas duas abordagens é, algumas vezes, indistinta e ainda deverá continuar pouco esclarecida enquanto a fisiopatologia da doença inflamatória crônica não for elucidada mais especificamente em nível molecular.

Este capítulo pretende fornecer uma base suficiente da fisiologia da inflamação e do sistema imune para compreender os capítulos subseqüentes desta seção. O tratamento é necessariamente breve, com ênfase nos alvos farmacologicamente importantes da resposta inflamatória. O capítulo é organizado em quatro partes. A primeira fornece uma visão geral do sistema imune. Na segunda parte, são introduzidos os sinais moleculares que medeiam a comunicação celular e a inflamação. Na terceira parte, são discutidas as células imunes e inflamatórias, bem como as moléculas de sinalização, no contexto de uma resposta inflamatória integrada. Por fim, a quarta parte apresenta a inflamação crônica, um estado patológico que freqüentemente está associado à auto-imunidade. Para uma discussão mais extensa desse assunto em rápida evolução, ver Leituras Sugeridas, no final do capítulo.

■ Caso

Mark vem sentindo-se estressado — deve submeter-se ao United States Medical Licensing Examination (USMLE) dentro de duas

semanas, e mal começou a estudar. Sem qualquer pretensão de um estilo de vida equilibrado, Mark dirige-se ao laboratório de microbiologia tarde da noite para rever técnicas de coloração pelo método de Gram. Enquanto aplica violeta de genciana da coloração de Gram, Mark corta o polegar na borda da lâmina. Temendo o pior, mas pensando que não tem tempo para limpar adequadamente o polegar, Mark continua estudando com afinco. No decorrer das próximas 5 horas, o polegar de Mark começa a inchar progressivamente e torna-se quente, vermelho e hipersensível. Mark permanece concentrado no estudo. Entretanto, na mesma noite, ele tem febre, e a inchação do polegar aumenta. No terceiro dia, surge pus no local do corte. Entretanto, no quarto dia, o organismo de Mark parece finalmente ter vencido o agente agressor. A tumefação diminui, o local do corte perde o seu intenso aspecto vermelho inflamado, e a febre cede repentinamente. Aliviado ao ver que não foi vítima de sua própria procrastinação, Mark continua estudando e realiza o exame com sucesso, não obstante o seu ferimento ter-lhe mostrado os aspectos fundamentais da imunologia.

QUESTÕES

- **1.** Quais as alterações iniciais da vasculatura responsáveis pela inchação imediata do polegar de Mark?
- **2.** Quais os sinais químicos que mediaram a resposta inflamatória no polegar de Mark?
- **3.** Quais os mediadores responsáveis pela febre de Mark?
- **4.** Que vias na cascata da inflamação podem ser interrompidas com o uso de agentes farmacológicos atualmente disponíveis?

VISÃO GERAL DO SISTEMA IMUNE

O papel fundamental do sistema imune consiste em distinguir o próprio do não-próprio. O "não-próprio" pode ser um microrganismo infeccioso, um órgão transplantado ou um tecido endógeno que é considerado incorretamente como algo estranho. Como a proteção contra a infecção constitui a função clássica do sistema imune, as expressões "infecção" e "agente infeccioso" são geralmente utilizadas para referir-se ao estímulo desencadeante de uma resposta imune. Entretanto, é preciso compreender que o sistema imune pode ser estimulado a reagir contra qualquer entidade não-própria.

A pele e as barreiras teciduais formam a primeira linha de defesa contra qualquer infecção. (No caso descrito na Introdução, a infecção de Mark só ocorreu após ter cortado a pele.) Quando um agente agressor penetra nessas barreiras, o sistema imune desencadeia uma resposta. A resposta imune consiste em respostas inatas e adaptativas. As respostas **inatas** são reações estereotipadas a determinado estímulo (liberação de histamina, fagocitose de uma bactéria). Em alguns casos, as respostas inatas são suficientes para neutralizar o agente agressor. As células do sistema imune inato, especialmente as células apresentadoras de antígeno, também podem processar o agente agressor em pequenos fragmentos; esse processamento é necessário para a ativação do sistema imune adaptativo. As respostas **adaptativas** são reações neutralizantes que são específicas quanto ao antígeno agressor (p. ex., anticorpos, células T citotóxicas). Em geral, *o sistema imune inato inicia a resposta a determinado agente agressor e a ativa, enquanto o sistema imune adaptativo desencadeia uma resposta que neutraliza ou mata especificamente este agente.*

Existem numerosos tipos diferentes de células no sistema imune, e eles interagem em uma complexa rede de sinalização e comunicação, produzindo a resposta global. As células do sistema imune originam-se de dois tipos de células pluripotentes na medula óssea: as células-tronco **mielóides** e as células-tronco **linfóides**. (A célula-tronco linfóide é algumas vezes denominada **célula-tronco linfóide comum**, visto que dá origem às células B e células T.) As células-tronco mielóides dão origem a precursores das células do sistema imune inato, enquanto as células-tronco linfóides geram precursores das células do sistema imune adaptativo. A Fig. 40.1 mostra as células-tronco mielóides e linfóides e a diferenciação das células precursoras nos tipos celulares maduros. A origem desses tipos de células também é discutida no Cap. 43.

IMUNIDADE INATA

As células do sistema imune inato são as primeiras que respondem a um agente agressor que penetrou na pele ou em outra barreira (Quadro 40.1). As células imunes inatas executam três tarefas importantes. Em primeiro lugar, essas células defendem o organismo contra infecções bacterianas e parasitárias, neutralizando o agente infeccioso com proteínas citotóxicas secretadas, ou através de fagocitose (ingestão) da bactéria ou do parasita. Em segundo lugar, a fagocitose do agente agressor inicia a digestão proteolítica de macromoléculas microbianas em fragmentos (antígenos), que são então apresentados, juntamente com proteínas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) da classe II, sobre a superfície das células apresentadoras de antígenos. Por sua vez, essas células apresentadoras de antígenos, que incluem macrófagos e células dendríticas, ativam células do sistema imune adaptativo. Em sua terceira tarefa, as células imunes inatas secretam numerosas citocinas (ver adiante) que amplificam ainda mais a resposta imune. Os principais tipos de células do sistema imune inato incluem os **granulócitos** (neutrófilos, eosinófilos e basófilos), os **mastócitos** e as **células apresentadoras de antígeno** (macrófagos e células dendríticas).

O "granulócito" é um termo descritivo, baseado no aspecto dos grânulos citoplasmáticos existentes no interior dessas células. Os **neutrófilos**, que constituem o tipo celular mais abundante do sistema imune inato, são células fagocíticas primariamente responsáveis pela defesa do organismo contra a infecção bacteriana. Essas células envolvem as bactérias invasoras em vesículas fagocíticas e as destroem no interior dessas vesículas, utilizando enzimas como a mieloperoxidase. Os **eosinófilos** são granulócitos circulantes, primariamente envolvidos na defesa contra infecções parasitárias. Como os parasitas são, com freqüência, muito grandes para serem fagocitados, os eosinófilos fixam-se ao exterior do parasita e secretam substâncias citotóxicas diretamente sobre o parasita. Tanto os **basófilos** (circulantes) quanto os **mastócitos** (que residem nos tecidos) ligam-se ao anticorpo IgE, exibem essa IgE sobre a superfície celular e possuem grânulos contendo histamina, que são liberados quando um antígeno exógeno liga-se à IgE, estabelecendo uma ligação cruzada. Os basófilos e os mastócitos são importantes nas respostas alérgicas. Os eosinófilos e os basófilos são assim denominados em virtude de seus padrões eosinofílico e basofílico, respectivamente, quando corados pelo método de Wright-Giemsa.

Células Apresentadoras de Antígeno

As células apresentadoras de antígeno (APC) processam as macromoléculas (especialmente proteínas) de um agente invasor para exibir os fragmentos processados sobre a superfície da

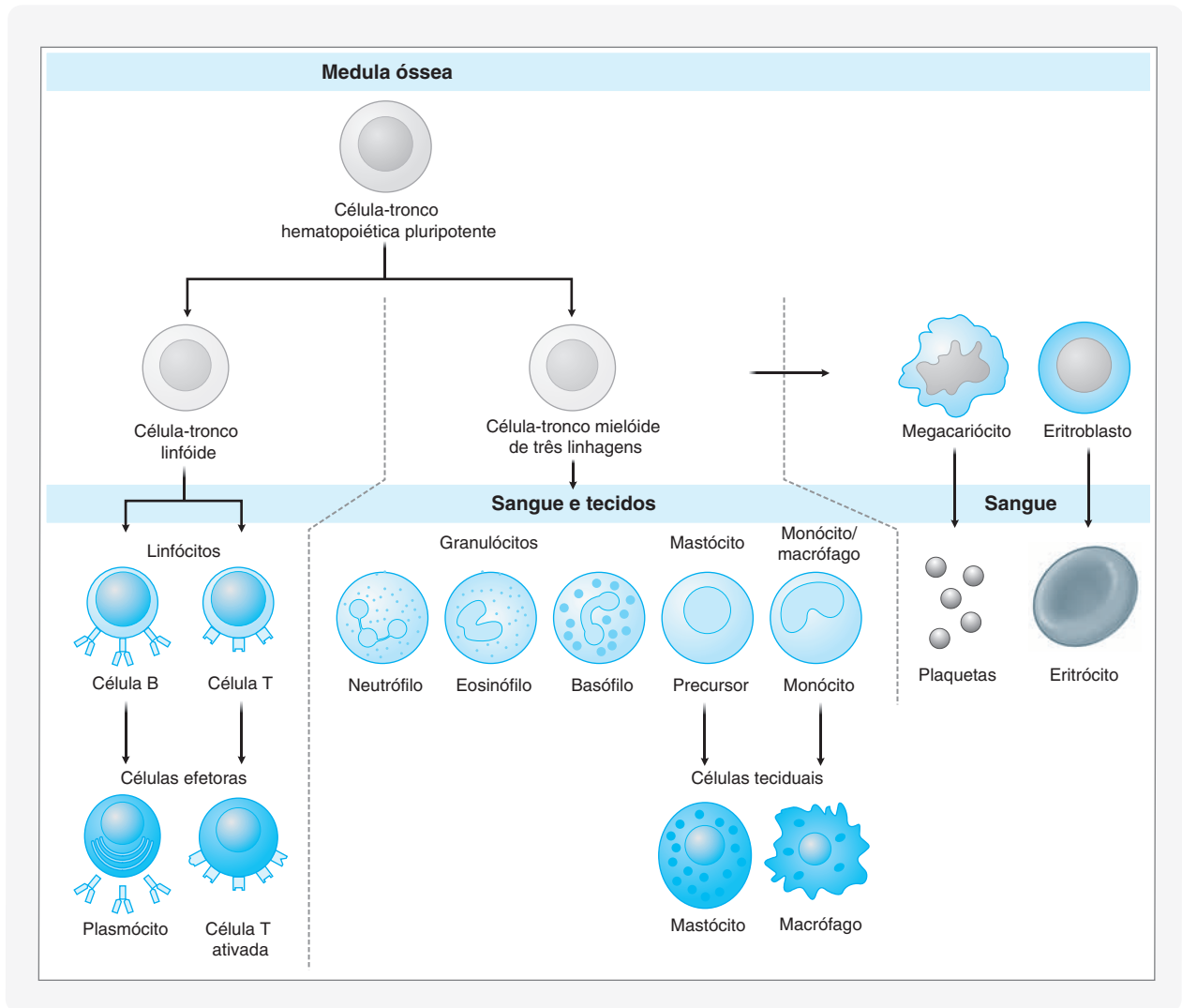



Fig. 40.1 Desenvolvimento de células do sistema imune. Todas as células hematopoiéticas desenvolvem-se a partir da célula-tronco hematopoiética pluripotente. Esta célula dá origem à célula-tronco linfóide e à célula-tronco mielóide de três linhagens. A célula-tronco linfóide e suas células progenitoras (*não-ilustradas*) dão origem aos linfócitos maduros (células B e células T), as células que medeiam as respostas imunes adaptativas. Quando expostas a antígenos específicos, as células B diferenciam-se em plasmócitos produtores de anticorpos, enquanto as células T assumem um fenótipo ativado. A célula-tronco mielóide e suas células progenitoras, incluindo os megacariócitos, os eritroblastos e os precursores mielóides (*não-ilustrados*), proliferam e diferenciam-se em neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastócitos, monócitos, plaquetas e eritrócitos maduros. Nos tecidos, os monócitos diferenciam-se em macrófagos, e os precursores dos mastócitos sofrem diferenciação produzindo os mastócitos. (Ver Fig. 43.1 para maiores detalhes sobre a diferenciação das linhagens celulares na medula óssea.)

APC. Dessa maneira, os fragmentos atuam como impressões (*fingerprints*) moleculares, que são utilizadas pelas células do sistema imune adaptativo para reconhecer o agente invasor. As APC são iniciadores importantes das respostas imunes, visto que, além de apresentar antígenos não-próprios às células T (ver adiante), fornecem os sinais co-estimuladores necessários para a ativação das células T. O conceito de **co-estimulação**, em que são necessários dois sinais separados para desencadear uma resposta imune a determinado estímulo, é discutido adiante.

Os monócitos que saem da corrente sangüínea e estabelecem residência nos tecidos podem diferenciar-se em **macrófagos**. Como "APC profissionais", os macrófagos processam e apresentam fragmentos antigênicos de um patógeno invasor para o seu reconhecimento por células T. A capacidade dos macrófagos de englobar e destruir patógenos é amplificada por outros componentes do sistema imune, incluindo anticorpos que medeiam a opsonização e citocinas que intensificam a capacidade de destruição. Além disso, os macrófagos produzem citocinas, como o TNF-α, que modificam as respostas imunes. As **células dendríticas** são células apresentadoras de antígenos que, em sua forma madura, são encontradas principalmente nas áreas do tecido linfóide onde estão presentes as células T. As células dendríticas constituem as APC de maior importância no desencadeamento das respostas imunes adaptativas. As células dendríticas imaturas residem em tecidos não-linfóides, prontas para englobar e processar antígenos estranhos; a seguir, as células dendríticas transportam esses antígenos até os tecidos linfóides e os apresentam às células T.

Ativação da Resposta Imune Inata

As células imunes inatas respondem a determinantes comuns que estão presentes em numerosos agentes invasores (p. ex., lipopolissacarídio [LPS] na membrana externa das bactérias Gram-negativas). Para desempenhar esse papel, as células imunes inatas utilizam um **reconhecimento padrão** para fago-

QUADRO 40.1 Células do Sistema Imune

TIPO CELULAR	FUNÇÃO
Imunidade Inata	
Macrófago	Célula residente em tecidos, derivado do monócito Fagocita restos celulares e estranhos Envolvido na inflamação crônica Célula apresentadora de antígeno
Célula dendrítica	Transporta e apresenta antígenos às células T nos linfonodos Célula apresentadora de antígeno
Neutrófilo	Fagocita e mata patógenos invasores, especialmente bactérias
Eosinófilo	Defende contra parasitas
Basófilo/Mastócito	Liberam histamina, leucotrienos e outros mediadores após exposição a antígenos
Imunidade Adaptativa	
Célula T citotóxica (T_C)	Efetor da imunidade adaptativa celular
Célula T auxiliar (T_H)	Controla as respostas imunes adaptativas
Célula B	Sintetiza e secreta anticorpos Célula apresentadora de antígeno

citar uma classe de agentes infecciosos, mais do que um agente infeccioso específico. Em contrapartida, as células imunes adaptativas, conforme discutido adiante, deflagram uma resposta específica à conformação tridimensional de determinado antígeno, designado como **epítopo**. Dentro de uma perspectiva teleológica, a imunidade inata desempenha uma ampla função de regulação, procurando anular os efeitos prejudiciais de invasores estranhos de forma rápida e estabelecer se determinado agente infeccioso deve ser ainda atacado pela imunidade adaptativa, enquanto a imunidade adaptativa está relacionada com uma resposta especializada, que é específica contra o agente infeccioso invasor particular. As células imunes inatas carecem de memória; respondem da mesma maneira e no mesmo grau a infecções repetidas pelo mesmo agente. Em contrapartida, as células imunes adaptativas desencadeiam uma resposta mais rápida e mais intensa a uma reexposição ao agente infeccioso.

A função de reconhecimento de padrão das células imunes inatas é mediada primariamente por **receptores semelhantes ao Toll* (TLR)**. Os TLR são proteínas transmembrana que se ligam a componentes microbianos comuns, como o LPS das bactérias Gram-negativas, as mananas expressas por fungos e o RNA de fita dupla dos patógenos virais. Dez TLR são expressos nos seres humanos, e cada um deles apresenta uma distribuição característica nas células imunes e um conjunto de ligantes. Por exemplo, o TLR4 expresso por células apresentadoras de antígenos liga-se ao LPS. A ligação de TLR a seus ligantes ativa uma cascata de sinalização intracelular, que converge na expressão de citocinas proinflamatórias, levando a um maior recrutamento de células imunes e ativação da resposta inflamatória. Diversos agentes farmacêuticos estão sendo investigados como moduladores da sinalização dos TLR. O **imiquimode**, discutido no Cap. 43, pode atuar como agonista dos TLR.

IMUNIDADE ADAPTATIVA

As principais características do sistema imune adaptativo, isto é, a especificidade para antígenos estranhos e a tolerância a auto-antígenos, baseiam-se em dois fatores. Em primeiro lugar, deve existir algum mecanismo para gerar uma resposta específica a um antígeno estranho. Em segundo lugar, as células imunes adaptativas devem ser capazes de diferenciar as células e fatores solúveis nativos (próprios) das células e fatores solúveis estranhos (não-próprios). A primeira propriedade é fornecida pelas proteínas do **complexo principal de histocompatibilidade** (MHC), juntamente com recombinação gênica somática nas células T e células B, enquanto a segunda propriedade é proporcionada pelo desenvolvimento regulado de células imunes e co-estimulação.

Complexo Principal de Histocompatibilidade

As proteínas do MHC consistem em proteínas transmembrana que se ligam a fragmentos protéicos proteoliticamente degradados e, em alguns casos, antígenos glicolipídios, exibindo-os sobre a sua superfície. Existem duas classes de proteínas do MHC: MHC da classe I e MHC da classe II. As proteínas MHC da classe I exibem primariamente fragmentos de proteínas citosólicas (Fig. 40.2). Todas as células nucleadas expressam proteínas MHC da classe I; o repertório de fragmentos protéicos exibidos pelas proteínas MHC da classe I sobre uma célula fornece uma impressão (*fingerprint*) para todas as proteínas expressas no interior dessas células. Se determinada célula expressar um padrão reconhecível de proteína, ela não será atacada pelo sistema imune. Todavia, se houver geração de proteínas estranhas (p. ex., virais) no citosol da célula, os fragmentos proteolíticos dessas proteínas virais serão exibidos sobre as proteínas MHC da classe I na superfície da célula, e o sistema imune irá reconhecer essa célula como infectada por vírus. Os antígenos apresentados pelas proteínas MHC da classe I são reconhecidos por células T que transportam em sua superfície celular a proteína CD8. (A designação "CD" refere-se a "*cluster* de diferenciação" ou "*cluster* de designação" e consiste num sistema para designar uma lista continuamente crescente de antígenos associados a células — cujo número, no momento atual, é da ordem de centenas — presentes nos leucócitos e em outros tipos de células. Cada antígeno deve ser definido por pelo menos dois anticorpos monoclonais diferentes para ganhar a designação de "CD").

*N.R.: Do alemão *toll* (surpreendente, notável), em referência ao gene *Toll*, identificado em *Drosophila*, em 1985, por Christiane Nüsslein Volhard.

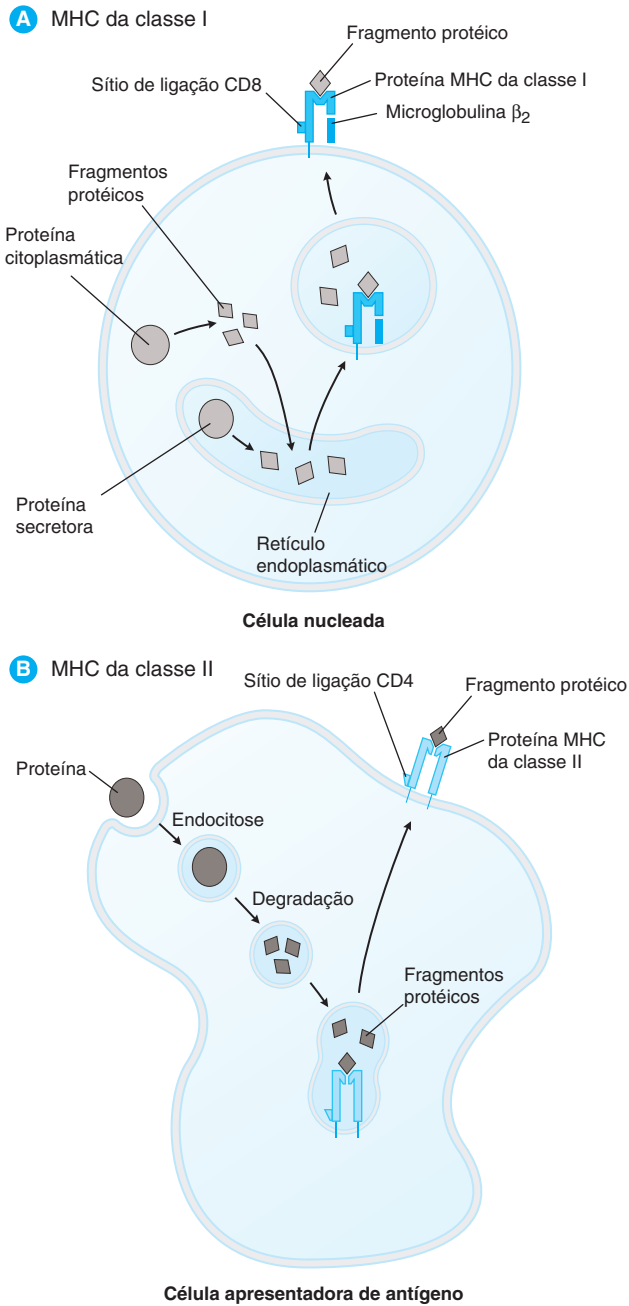



Fig. 40.2 Proteínas do complexo principal de histocompatibilidade da classe I e da classe II. A. Uma fração representativa de proteínas citoplasmáticas sofre degradação proteolítica no citosol, e os fragmentos protéicos são então transportados até o retículo endoplasmático (RE). Uma fração de proteínas secretoras é degradada diretamente no RE. A proteína do MHC da classe I, em associação com a microglobulina β_2, liga-se a um fragmento da proteína citoplasmática ou secretora degradada no RE. O complexo MHC da classe I: fragmento protéico é transportado até a superfície celular, onde atua como impressão (*fingerprint*) para a diversidade de proteínas expressas por essa célula. O sítio de ligação CD8 sobre o MHC da classe I assegura que o complexo proteína da classe I:antígeno só irá interagir com células T citotóxicas, que expressam CD8. Todas as células humanas nucleadas expressam proteínas MHC da classe I. **B.** As células apresentadoras de antígeno fagocitam e degradam bactérias e outros agentes estranhos, gerando fragmentos protéicos que se ligam à proteína MHC da classe II no RE. O complexo MHC da classe II:fragmento protéico é transportado até a superfície celular, onde serve para exibir todos os antígenos potencialmente não-próprios que foram ingeridos por essa célula. O sítio de ligação CD4 no MHC da classe II assegura que o complexo proteína da classe II:antígeno só irá interagir com células T auxiliares, que expressam CD4. As células apresentadoras de antígenos profissionais (células B, macrófagos e células dendríticas) são habitualmente os únicos tipos celulares que expressam proteínas MHC da classe II; entretanto, outras células podem ser induzidas a expressar proteínas da classe II e apresentar antígenos em algumas circunstâncias.

As proteínas MHC da classe II exibem fragmentos protéicos derivados de vesículas endocíticas. Ao contrário das proteínas da classe I, que são expressas em todas as células nucleadas, as proteínas MHC da classe II são expressas principalmente em células apresentadoras de antígeno (p. ex., macrófagos e células dendríticas), embora alguns outros tipos celulares possam ser induzidos a expressar proteínas MHC da classe II. As vesículas endocíticas contêm fragmentos protéicos antigênicos derivados de agentes infecciosos, após fagocitose e processamento proteolítico desses agentes. Por conseguinte, os fragmentos protéicos expressos nas proteínas MHC da classe II geralmente identificam agentes estranhos extracelulares (p. ex., bactérias). Conforme discutido adiante, as células T que expressam a proteína de superfície celular CD4 reconhecem antígenos apresentados por proteínas MHC da classe II. Nesse processo, as células T ativam as células apresentadoras de antígeno para produzir fatores solúveis, denominados *citocinas* e *quimiocinas*, que, por sua vez, auxiliam as células T na resposta ao antígeno. Em geral, *os fragmentos protéicos ligados ao MHC da classe I identificam células infectadas, enquanto os fragmentos ligados ao MHC da classe II identificam agentes infecciosos*. Entretanto, devido ao fenômeno de apresentação cruzada, algumas proteínas geradas no citosol podem ser apresentadas pelo MHC da classe II a células T $CD4^+$, enquanto alguns antígenos fagocitados podem ser apresentados pelo MHC da classe I a células T $CD8^+$.

Diversidade Imunológica

Enquanto as proteínas do MHC fornecem um meio de diferenciar as células infectadas e agentes infecciosos das células não-infectadas, a recombinação gênica somática e outros mecanismos para geração da diversidade proporcionam um meio de produzir uma resposta específica a determinada infecção. Através de recombinação, os genes das **imunoglobulinas** e **receptores de células T** criam, de modo semi-aleatório, milhões de estruturas protéicas tridimensionais modulares (designadas como *regiões variáveis*) que, no agregado, são capazes de reconhecer praticamente qualquer estrutura. Trata-se de um mecanismo pelo qual o sistema imune pode gerar uma assombrosa diversidade de respostas imunes.

Imunidade Humoral e Celular

A imunidade adaptativa é geralmente dividida em **imunidade humoral** e **imunidade celular**. As principais células que medeiam esses ramos do sistema imune são denominadas **células B** e **células T**, respectivamente (Quadro 40.1). A resposta humoral envolve a produção de **anticorpos** específicos contra determinado antígeno. Esses anticorpos são secretados por plasmócitos (células B diferenciadas) e, portanto, são mais efetivos contra agentes infecciosos extracelulares, como as bactérias. Em contrapartida, a resposta celular envolve a ativação e a expansão clonal de células T, que reconhecem um antígeno específico. Algumas células T reconhecem células infectadas e, em seguida, provocam a sua lise com o uso de proteínas citotóxicas, denominadas **perforinas** e **granzimas**. As respostas imunes celulares são efetivas contra numerosos agentes infecciosos intracelulares, como os vírus.

Além de seu papel na imunidade celular, as células T controlam a extensão das respostas imunes. Cada célula T desenvolve-se de modo a ser ativada por apenas um complexo MHC: antígeno específico. Todas as células T expressam um receptor de células T (TCR) específico para complexos MHC:antígeno. As células T são divididas em células T citotóxicas (T_C) e célu-

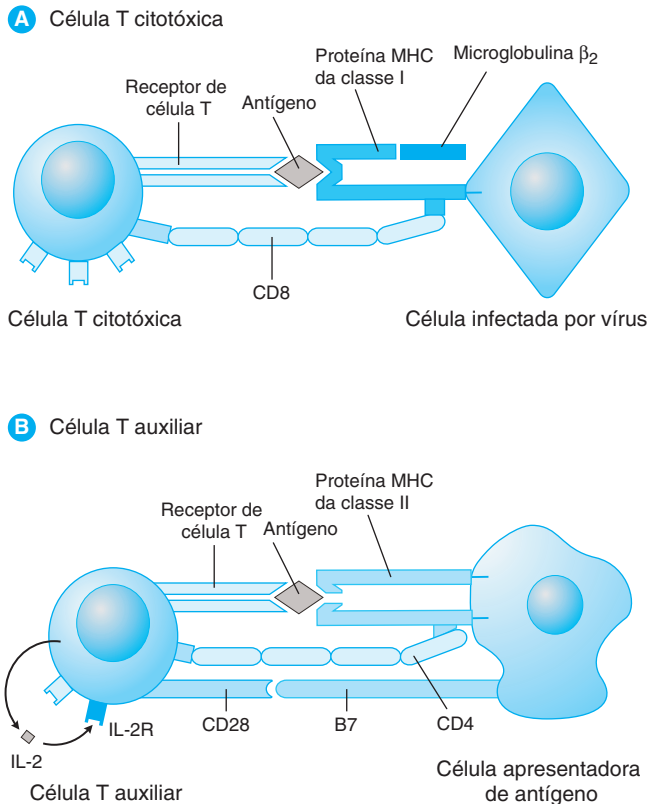



Fig. 40.3 Ativação das células T citotóxicas e auxiliares. As células T medeiam e regulam a resposta imune celular. **A.** As células T citotóxicas (T_C) constituem os *mediadores* primários da imunidade celular. Essas células expressam receptores de células T (TCR) e CD8. O TCR identifica antígenos não-próprios ligados às proteínas do MHC, enquanto a CD8 assegura que as células T_C só irão interagir com células que expressam proteínas MHC da classe I. No exemplo apresentado, a interação de uma célula T_C com a proteína MHC da classe I de uma célula infectada por vírus leva à ativação da célula T_C e destruição subseqüente da célula infectada pelo vírus. **B.** As células T auxiliares (T_H) são as principais *reguladoras* da imunidade celular. Essas células expressam TCR e CD4. A CD4 liga-se a proteínas MHC da classe I sobre células apresentadoras de antígeno (APC); essa interação assegura que as células T_H só irão interagir com células que expressam proteínas MHC da classe II. Um grau adicional de especificidade é proporcionado pela interação da CD28 sobre as células T_H com proteínas da família B7 na APC; esse "sinal co-estimulador" é necessário para a ativação das células T_H. No exemplo apresentado, a interação de uma célula T_H com proteínas MHC da classe II e B7 de uma célula apresentadora de antígeno leva à ativação da célula T_H. A célula T_H secreta IL-2 e expressa o receptor de IL-2 (IL-2R); essa via autócrina estimula ainda mais a proliferação e a ativação das células T_H. A IL-2 e outras citocinas secretadas pela célula T_H ativam não apenas as células T_H, como também as células T_C e as células B.

las T auxiliares (T_H), com base no tipo de co-receptor expresso e na função conferida por esse co-receptor (Fig. 40.3).

As **células T_C** são os *mediadores* da imunidade adaptativa celular. Essas células expressam o co-receptor CD8, que reconhece um domínio constante (i. é, independente de antígeno) nas proteínas MHC da classe I. A função desse co-receptor permite que o TCR antígeno-específico, presente nas células T_C, ligue-se a um complexo MHC da classe I:antígeno específico com afinidade suficientemente alta para que a célula T_C seja ativada pela célula que expressa o complexo MHC da classe I:antígeno. A ativação específica da célula T_C dá início a uma cadeia de eventos, incluindo a secreção de perforinas que penetram na membrana e granzimas indutoras de apoptose, levando à morte da célula que está exibindo o antígeno estranho.

As **células T_H** são primariamente as *reguladoras* da imunidade adaptativa. As células T_H são identificadas pela expressão do co-receptor CD4, que reconhece um domínio independente de antígeno nas proteínas MHC da classe II. A função desse co-receptor permite que o receptor antígeno-específico presente nas células T_H se ligue a um complexo específico MHC da classe II:antígeno com atividade suficientemente alta para que a célula T_H seja ativada pela célula apresentadora de antígeno. Além de desencadear e reforçar a resposta imune, as células T_H controlam o tipo de resposta imune através da produção de um determinado conjunto de citocinas. As células T_H podem ser divididas em subtipos T_H1 e T_H2, com base nas citocinas produzidas pelas células. Tipicamente as células T_H1 produzem IFN-γ e IL-2, e essas citocinas influenciam o desenvolvimento de respostas imunes mediadas por células tanto de células T_C $CD8^+$ quanto de outras células T_H $CD4^+$. Em contrapartida, as células T_H2 produzem tipicamente IL-4, IL-5 e IL-10, que intensificam a produção de anticorpos pelas células B. O subtipo de células T_H2 está mais freqüentemente associado à auto-imunidade (ver Cap. 44). Além de regular a imunidade adaptativa, as células T_H são capazes de mediar a imunidade através da secreção de citocinas, que ativam as células fagocíticas para matar mais eficientemente os micróbios infecciosos.

Tolerância e Co-Estimulação

A diversidade nas regiões variáveis das imunoglobulinas e dos receptores de células T cria a possibilidade de que algumas dessas moléculas possam reconhecer e atacar enzimas nativas. Em um processo denominado **tolerância**, as células do sistema imune sofrem uma série de etapas cuidadosamente reguladas durante o desenvolvimento para assegurar que as células imunes maduras não irão reconhecer as proteínas nativas.

A **co-estimulação** — a necessidade de múltiplos sinais simultâneos para desencadear uma resposta imune — assegura que a estimulação de um único receptor imune não irá ativar uma reação imune prejudicial. O sinal 1 fornece a especificidade, enquanto o sinal 2 é permissivo, assegurando uma resposta inflamatória apropriada. A regulação das moléculas co-estimuladoras pode constituir um mecanismo pelo qual o sistema imune limita a extensão de uma resposta imune. Se determinado antígeno for apresentado sem um sinal co-estimulador concomitante, ocorrerá anergia, uma situação em que a célula torna-se não-reativa e não irá responder a estímulos antigênicos adicionais. *A indução da anergia pode levar à aceitação a longo prazo de um enxerto de órgão ou limitar a extensão de uma doença auto-imune.*

Para as células T, o sinal 1 é mediado pela interação MHC: TCR. O sinal 2 é mediado predominantemente pela interação da CD28 sobre as células T com B7-1 (também denominada CD80) ou B7-2 (CD86) sobre as células apresentadoras de antígeno ativadas (Fig. 40.4). As células T em repouso apresentam CD28, que pode ligar-se à B7-1 ou B7-2. A B7-1 e a B7-2 normalmente não estão presentes nas células apresentadoras de antígeno, porém a sua expressão aumenta durante uma resposta inflamatória mediada pelo sistema imune inato. A ausência de expressão de moléculas B7 durante estados não inflamatórios pode ajudar a limitar respostas imunes adaptativas inapropriadas. Quando uma célula T recebe tanto um sinal 1 quanto um sinal 2, ocorrem expressão de IL-2, ativação das células T e expansão clonal de células T_H específicas para o epítopo estranho. As células ativadas finalmente infra-regulam a expressão de CD28 e supra-regulam a expressão de CTLA-4. **CTLA-4**, a exemplo de CD28, liga-se à B7-1 e B7-2, porém

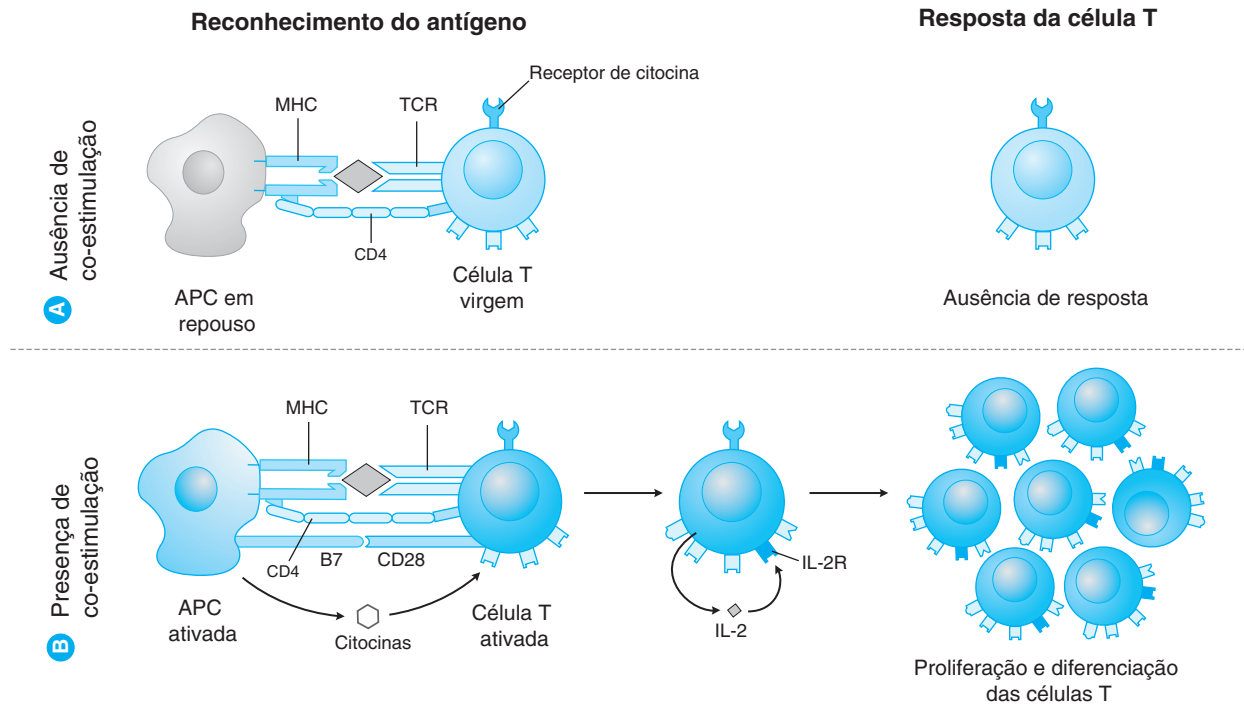



Fig. 40.4 Co-estimulação na via de ativação das células T. São necessários dois sinais para a ativação de uma resposta das células T a determinado antígeno. **A.** Se uma célula apresentadora de antígeno (APC) apresentar um antígeno a uma célula T na ausência de sinal co-estimulador apropriado, a célula T não responde e pode tornar-se anérgica. **B.** Se uma APC apresentar tanto o antígeno quanto uma molécula co-estimuladora, como B7, a célula T prolifera e diferencia-se em resposta ao estímulo antigênico. As citocinas secretadas pela APC ativada aumentam a ativação das células T.

com afinidade muito maior do que CD28. Em contrapartida, com o sinal ativador de CD28, a interação de CTLA-4 com B7-1 ou B7-2 inibe a proliferação das células T. Isso também pode constituir um mecanismo fisiológico para a autolimitação da resposta imune.

O **ligante de CD40 (CD40L)** é outro mediador da co-estimulação. As células T ativadas expressam CD40L (CD154). A CD40 é expressa sobre células apresentadoras de antígeno, incluindo macrófagos e células B (Fig. 40.5). A interação CD40–CD40L sobre as células T promove a ativação das células B, mudança do isotipo e maturação da afinidade. A interação do CD40L das células T_H com CD40 dos macrófagos promove a expressão de B7-1 e B7-2 pelos macrófagos. Conforme assinalado anteriormente, essas moléculas são cruciais para a co-estimulação das células T. Por conseguinte, essa via fornece o mecanismo de retroalimentação positiva através do qual as células T ativadas podem promover uma maior expansão das células T ativadas. Além disso, a expressão aumentada das

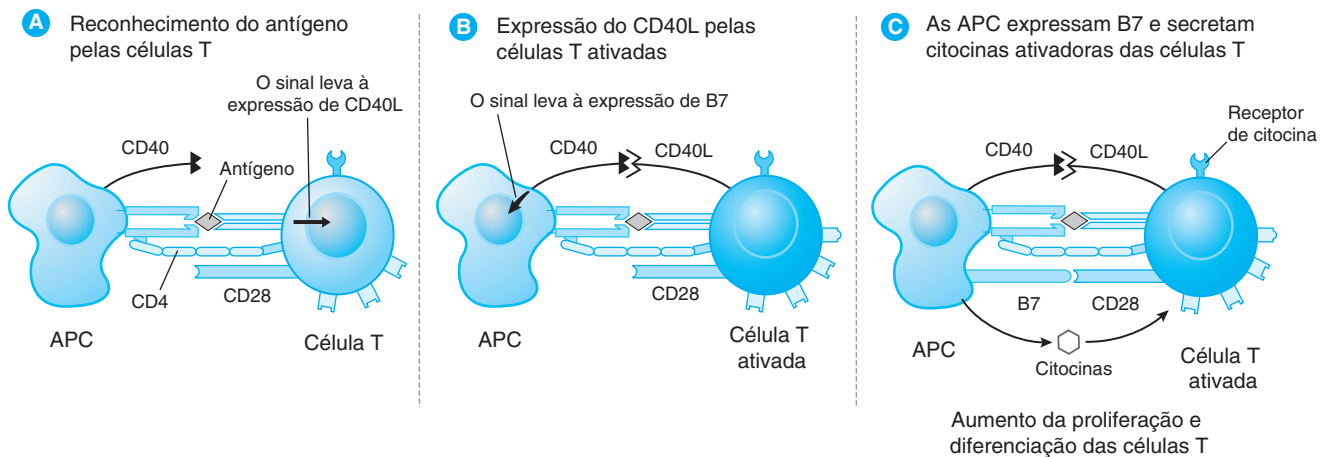



Fig. 40.5 Co-estimulação e interação CD40-CD40L. A. Uma célula apresentadora de antígeno (APC) apresenta um antígeno ligado ao MHC da classe II a uma célula T CD4+. O reconhecimento do antígeno pela célula T dá início a uma cascata de sinalização intracelular, que leva à expressão do ligante CD40 (CD40L) na superfície da célula T. **B.** O CD40L sobre a célula T ativada liga-se à CD40 sobre a superfície da APC. A ativação de CD40 gera uma cascata de sinalização intracelular, que leva à expressão de B7 sobre a superfície da APC. **C.** A proliferação e a diferenciação intensificadas das células T são promovidas pela co-estimulação da célula T por MHC da classe II-antígeno (que se liga ao receptor de células T), CD40 (que se liga ao CD40L da célula T) e B7 (que se liga à célula T CD28). As citocinas secretadas pela APC ativada aumentam a proliferação e a diferenciação das células T.

moléculas B7-1 e B7-2 sobre os macrófagos é importante para promover a ativação das células T_C $CD8^+$.

Como a interação CD40–CD40L promove numerosas vias de co-estimulação, foi aventada a hipótese de que o bloqueio do CD40L também poderia produzir tolerância. Recentemente, os estudos preliminares demonstraram que o bloqueio do CD40L com anticorpo anti-CD40L pode produzir tolerância e sobrevida a longo prazo de enxerto em modelos animais de transplante de órgãos.

Evidências experimentais crescentes sugerem que a tolerância periférica é mantida por um subgrupo de células T, denominadas células T reguladoras (T_{reg}). Essas células, entre as quais as mais bem caracterizadas são $CD4^+$ $CD25^+$, elaboram citocinas inibitórias e, portanto, limitam a resposta imune a auto-antígenos. A indução farmacológica das células T_{reg} pode ter aplicação no transplante e em muitas doenças auto-imunes (incluindo o diabetes tipo I).

MEDIADORES QUÍMICOS DA INFLAMAÇÃO

A discussão até o momento tratou das células do sistema imune e de suas funções na produção de uma resposta imune. Os mediadores moleculares da atividade das células imunes são igualmente importantes e constituem os principais alvos de intervenção farmacológica. A discussão a seguir enfatiza as moléculas endógenas que regulam o processo inflamatório. (As vias de sinalização para as células imunes são discutidas principalmente no Cap. 44, embora haja alguma superposição entre os mediadores endógenos da inflamação e imunidade, particularmente entre as citocinas.) A lista de mediadores é extensa (Quadro 40.2), e praticamente todos esses sistemas de sinalização já foram explorados como alvos farmacológicos potenciais. Somente aqueles de maior importância para a inflamação, bem como aqueles para os quais já existem terapias, são discutidos aqui de modo pormenorizado.

QUADRO 40.2 Mediadores Químicos da Resposta Inflamatória

RESPOSTA	MEDIADORES
Vasodilatação	Prostaglandinas (PG) PGI_2, PGE_1, PGE_2, PGD_2 Óxido nítrico (NO)
Aumento da permeabilidade vascular	Histamina C3a, C5a (componentes do complemento) Bradicinina Leucotrienos (LT), particularmente LTC_4, LTD_4, LTE_4 Fator de ativação das plaquetas Substância P Peptídio relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)
Quimiotaxia e ativação dos leucócitos	C5a LTB_4, lipoxinas (LX), LXA_4, LXB_4 Produtos bacterianos
Lesão tecidual	Produtos lisossomais dos neutrófilos e macrófagos Radicais de oxigênio NO
Febre	Interleucina-1 (IL-1), IL-6, fator de necrose tumoral (TNF) LTB_4, LXA_4, LXB_4 PGE_2, PGI_2
Dor	Bradicinina CGRP

HISTAMINA

A **histamina**, um dos iniciadores da resposta inflamatória, é constitutivamente sintetizada e armazenada nos grânulos de mastócitos e basófilos. Estas células migram continuamente através dos tecidos. Qualquer lesão, desde um traumatismo físico até uma invasão microbiana, estimula os mastócitos a liberar histamina no interstício. A histamina é conhecida como “amina vasoativa”, visto que seus efeitos inflamatórios ocorrem principalmente na vasculatura — a liberação de histamina estimula a dilatação das arteríolas e vênulas pós-capilares, a constrição das veias e a contração das células endoteliais. Esses efeitos são responsáveis pelas alterações precoces da hemodinâmica e permeabilidade vascular discutidas adiante. Diversos agentes farmacológicos modificam a sinalização da histamina. Esses agentes são discutidos no Cap. 42 e no Cap. 45.

COMPLEMENTO

O **complemento** é um sistema de serina proteases e constitui um dos primeiros mecanismos inatos a ser ativado em resposta à lesão. O sistema complemento pode ser ativado por interações antígeno-anticorpo (via clássica), por interações diretas com superfícies estranhas (via alternativa) ou por interações com certos carboidratos complexos (via da lectina). Em cada uma dessas vias, uma série de reações proteolíticas converte uma proteína precursora do complemento, designada pela letra “C” seguida de um número (p. ex., C3), em sua forma ativa, indicada pela letra “a” ou “b” (p. ex., C3a e C3b; neste caso, ambas as formas são ativas). O esquema geral dessa via é análogo ao da cascata da coagulação (ver Cap. 22), em que as proteínas precursoras são proteoliticamente clivadas a produtos ativos, que contribuem para as ações da cascata.

Após ativação, o complemento desencadeia respostas inflamatórias adicionais através de dois mecanismos. Em primeiro lugar, vários produtos de clivagem da cascata do complemento são potentes estimuladores da inflamação. Por exemplo, o C3b é uma importante opsonina, enquanto C3a e C5a medeiam a quimiotaxia dos leucócitos. Em segundo lugar, a etapa final na ativação do complemento consiste na montagem do **complexo de ataque à membrana**. Esse complexo de proteínas do complemento produz grandes poros na membrana externa das bactérias Gram-negativas, levando à lise dessas bactérias. Um grande número de proteínas reguladoras do complemento, tanto solúveis quanto sobre a superfície celular, governam e localizam cuidadosamente a ativação do complemento no local de inflamação. Inibidores da ativação do complemento estão sendo desenvolvidos como inibidores potenciais da lesão tecidual associada a respostas inflamatórias inapropriadas (p. ex., na hemoglobinúria paroxística noturna, degeneração macular relacionada com a idade e, possivelmente, infarto do miocárdio).

EICOSANÓIDES

Os **eicosanóides** são metabólitos do ácido araquidônico, um ácido graxo componente de fosfolipídios encontrados no

folheto interno da membrana plasmática de muitos tipos de células. Os mediadores inflamatórios, como as citocinas e o complemento, são capazes de estimular a liberação enzimática de ácido araquidônico da membrana plasmática. Ocorrem diversas reações bioquímicas, resultando na formação de prostaglandinas, leucotrienos e outros eicosanóides. Notavelmente, certos derivados do ácido araquidônico são proinflamatórios, enquanto outros servem para limitar o processo inflamatório. Isso reforça o fato de que a inflamação aguda é um processo autolimitado, e que o processo de destruição dos patógenos está intimamente ligado ao processo de reparo tecidual. O Cap. 41 fornece uma discussão profunda da fisiologia, fisiopatologia e farmacologia dos eicosanóides.

CITOCINAS

As **citocinas** são proteínas que atuam de modo parácrino para regular a atividade dos leucócitos. As **interleucinas** são citocinas secretadas por células da linhagem hematopoiética. A interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral α (TIF-α) são duas citocinas elaboradas como parte de uma resposta inflamatória aguda; essas citocinas foram dois dos mediadores responsáveis pela febre de Mark no caso descrito na Introdução. As **quimiocinas** constituem um subgrupo de citocinas que promovem a circulação e a localização das células imunes nos locais de inflamação. Por exemplo, a proteína quimioatraente dos macrófagos-1 (MCP-1) promove a transmigração e a ativação dos monócitos. Outras citocinas notáveis incluem os fatores de crescimento hematopoiéticos, o fator de estimulação de colônias de granulócitos-monócitos (GM-CSF) e o fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF) (ver Cap. 43).

Como as citocinas afetam a proliferação e a função das células que medeiam as respostas imunes inatas e adaptativas, a inibição ou a estimulação seletivas das ações das citocinas têm o potencial de modular respostas imunes e inflamatórias. Os usos farmacológicos das citocinas e anticitocinas como formas de terapia são discutidos nos Caps. 43 e 44, respectivamente.

OUTROS AGENTES

Conforme mostrado no Quadro 40.2, várias outras moléculas de sinalização também são utilizadas para coordenar a resposta inflamatória. Elas incluem as citocinas, o fator de ativação das plaquetas, o óxido nítrico, radicais de oxigênio e outros produtos dos leucócitos e produtos bacterianos liberados durante a fagocitose. Embora agentes farmacológicos estejam sendo desenvolvidos para modular cada uma dessas vias, ainda não existem agentes antiinflamatórios aprovados para interromper especificamente a ação desses mediadores.

A RESPOSTA INFLAMATÓRIA

As células e os mediadores solúveis do sistema imune interagem entre si para gerar a **resposta inflamatória**, que tipicamente ocorre em quatro fases. Na primeira fase, a vasculatura ao redor do local de lesão reage para recrutar células do sistema imune. Na segunda fase, as células imunes circulantes migram desses vasos para os tecidos lesados, e os mecanismos da imunidade inata e adaptativa (ver anteriormente) servem para neutralizar e remover o estímulo desencadeante. Em seguida, começa o processo de reparo e cicatrização do tecido, com término do processo inflamatório agudo. Se os eventos da inflamação não forem detidos e continuarem latentes, pode ocorrer inflamação crônica.

DILATAÇÃO DOS VASOS

Poucas horas depois do corte, o polegar de Mark começa a exibir os cinco sinais clássicos da inflamação apresentados na Introdução. A princípio, esses sinais e sintomas resultam de alterações da hemodinâmica vascular no local da lesão. A lesão de um tecido provoca a liberação de mediadores inflamatórios (discutidos anteriormente) que dilatam as arteríolas e as vênulas pós-capilares; por sua vez, a vasodilatação leva a um aumento do fluxo sangüíneo para o local de lesão, produzindo os sinais clínicos de vermelhidão e calor. Os mediadores inflamatórios também causam a contração das células endoteliais vasculares, levando a um aumento da permeabilidade capilar e à formação de exsudato (isto é, líquido intersticial com alto conteúdo de proteínas); por sua vez, o exsudato produz as manifestações clínicas de edema e dor, devido à pressão aumentada do tecido.

RECRUTAMENTO DE CÉLULAS

O aumento da permeabilidade vascular também propicia a passagem de células do sangue para o interstício. A migração celular para fora da circulação sangüínea não é aleatória; com efeito, o recrutamento dos leucócitos é coordenado para otimizar a eliminação da infecção ou o reparo local do tecido lesado (Fig. 40.6). No início da resposta inflamatória, as respostas endoteliais no local da lesão são ativadas para expressar moléculas de adesão, que se ligam a receptores específicos expressos pelos leucócitos. Por exemplo, as moléculas de adesão intercelulares (**ICAM**), expressas pelas células endoteliais ativadas, ligam-se a integrinas expressas sobre a superfície celular dos leucócitos. Como resultado dessa interação, os leucócitos, que normalmente rolam ao longo da superfície do endotélio através de interações de ligação frouxas e transitórias, aderem firmemente ao endotélio ativado no local da lesão. A seguir, os leucócitos aderentes ligam-se a outros receptores de células endoteliais, que promovem a **transmigração** (diapedese) dos leucócitos da vasculatura para o interstício. A especificidade da resposta imune é obtida de acordo com o padrão de moléculas de adesão expressas pelo endotélio ativado e pelos vários tipos de leucócitos; assim, por exemplo, os neutrófilos dominam a resposta inflamatória precoce, enquanto os monócitos predominam depois de 24 horas.

QUIMIOTAXIA

Após terem cruzado a barreira endotelial, as células do sistema imune podem migrar através do interstício até o local específico de lesão ou de infecção. O direcionamento das células imunes para o seu alvo é efetuado pelo processo de **quimiotaxia** ou sinalização química. Os mediadores inflamatórios liberados no local de lesão como o C3a e o leucotrieno B4 (LTB_4) criam um gradiente químico ao qual os leucócitos respondem, permitindo o seu deslocamento preferencial para o local da reação inflamatória.

FAGOCITOSE

Com a sua chegada ao local de lesão ou de infecção, os neutrófilos, os macrófagos e outras células do sistema imune já

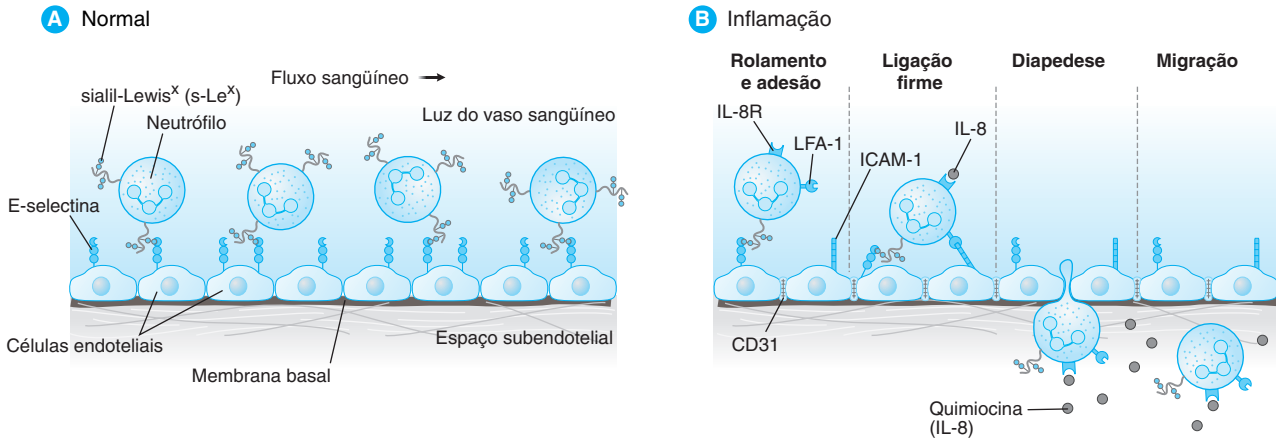



Fig. 40.6 Visão geral da resposta inflamatória. A. Os leucócitos que circulam no sangue interagem com selectinas expressas sobre a superfície das células endoteliais vasculares. Na ausência de inflamação, a interação entre leucócitos e células endoteliais é fraca, e os leucócitos fluem ou rolam ao longo do endotélio. O rolamento dos neutrófilos é mediado pela interação entre a E-selectina das células endoteliais e sialil-Lewis^{x} (s-Le^{x}) dos neutrófilos. **B.** Durante a resposta inflamatória, as células endoteliais supra-regulam a expressão de moléculas de adesão intercelulares (ICAM). A expressão das ICAM aumenta o potencial de interações de ligação forte entre leucócitos e células endoteliais ativadas. Por exemplo, a ICAM-1 sobre as células endoteliais liga-se firmemente à LFA-1 nos neutrófilos. A interação célula–célula aumentada resulta em marginação dos leucócitos nas superfícies das células endoteliais e desencadeia o processo de diapedese e transmigração dos leucócitos do espaço vascular para os tecidos extravasculares. Os leucócitos migram através do tecido lesado em resposta a quimiocinas, como a IL-8, que são mediadores da inflamação liberados pelas células lesadas e por outras células imunes que já alcançaram o local de lesão.

estão prontos para executar suas funções. Todavia, essas células necessitam de um estímulo adicional para ativar os seus mecanismos de destruição. As substâncias estranhas precisam ser recobertas por uma opsonina para que possam ser ingeridas (fagocitadas) pelos leucócitos. As **opsoninas** são adaptadores moleculares que revestem as superfícies estranhas e fornecem aos leucócitos o sinal de que determinada partícula deve ser atacada. As principais opsoninas consistem em complemento, imunoglobulinas (anticorpos) e **colectinas** (proteínas plasmáticas que se ligam a certos carboidratos microbianos). A interação de uma célula fagocítica com uma partícula opsonizada desencadeia o processo de fagocitose e destruição do agente agressor. Essa etapa também constitui o ponto crucial de interação entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa. As células apresentadoras de antígeno processam as partículas fagocitadas e apresentam seus antígenos às células B e células T, que então reagem com os antígenos. No caso apresentado na Introdução, o corte de Mark presumivelmente permitiu a penetração de bactérias através da barreira cutânea, resultando em infecção. A presença dessas bactérias desencadeou uma resposta inflamatória, que incluiu a fagocitose das bactérias por APC, apresentação dos antígenos bacterianos às células T_H, ativação e expansão das células T_H, ativação pelas células T_H de fagocitose adicional mediada pelas APC, síntese e secreção de anticorpos específicos para as bactérias.

RESOLUÇÃO

O reparo do tecido e o restabelecimento da homeostasia constituem os eventos finais da resposta inflamatória aguda. Os mesmos mediadores que ativam a inflamação também desencadeiam uma cascata de reparo tecidual; esse processo é mediado pela liberação de fatores de crescimento e citocinas, incluindo o fator de crescimento da epiderme (EGF), o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), o fator de crescimento dos fibroblastos básico 2 (bFGF-2), o fator transformador de crescimento-β1 (TGF-β1), a IL-1 e o TNF-α. Esses fatores atuam como mitógenos para as células endoteliais e os fibroblastos e, em última análise, estimulam a cura e a formação de cicatriz através de angiogênese (formação de novos vasos sangüíneos) e produção de tecido de granulação. No caso descrito na Introdução, o tecido de granulação e a futura cicatriz deverão constituir o único registro do evento inflamatório agudo de Mark. É interessante assinalar que a angiogênese pode representar um estado patológico quando associada a crescimento de tumores, e, no momento atual, os inibidores farmacológicos da angiogênese estão sendo utilizados como agentes antineoplásicos (ver Cap. 38).

INFLAMAÇÃO CRÔNICA

A inflamação crônica é um estado patológico caracterizado pela resposta contínua e inapropriada do sistema imune a um estímulo inflamatório. A inflamação crônica é responsável pelos sintomas de muitas doenças auto-imunes e pode constituir uma importante causa de rejeição de transplante de órgãos. Ao contrário da resposta inflamatória aguda, que é dominada pelos neutrófilos, uma das características essenciais da inflamação crônica consiste no predomínio de macrófagos. Os macrófagos ativados secretam mediadores inflamatórios, como proteases e eicosanóides, bem como colagenases e fatores do crescimento. Esses produtos secretados iniciam e mantêm um ciclo de lesão e reparo teciduais, resultando em remodelagem do tecido. Com o decorrer do tempo, a inflamação crônica pode causar destruição inexorável do tecido. As áreas promissoras de tratamento para a inflamação crônica incluem o uso de inibidores das citocinas para neutralizar os mediadores das cascatas de sinalização, que perpetuam a inflamação crônica. Esses agentes são discutidos no Cap. 44.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

O sistema imune regula através de mecanismos complexos a resposta a lesão e infecção teciduais. Os mecanismos imunes inatos respondem a elementos padronizados comuns a uma infecção, como lipoproteínas bacterianas ou partículas virais. O sistema imune inato também processa essas partículas e as apre-

senta aos linfócitos, ativando, dessa maneira, o sistema imune adaptativo. O sistema imune adaptativo desenvolve uma resposta específica a determinado agente infeccioso ou estímulo inflamatório. Como parte da resposta inflamatória, a resposta imune adaptativa também possui mecanismos que medeiam a tolerância para distinguir o próprio do não-próprio; a desregulação desses mecanismos pode levar à inflamação crônica e desenvolvimento de doença auto-imune.

Os mediadores químicos da resposta inflamatória — incluindo histamina, complemento, eicosanóides e citocinas — constituem os principais alvos das atuais terapias farmacológicas. As macromoléculas estão desempenhando um papel cada vez mais importante na modulação desses mediadores químicos. Assim, por exemplo, foram desenvolvidos diversos anticorpos anticitocinas, incluindo inibidores do fator de necrose tumoral-α, para o tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e doença intestinal inflamatória. Uma segunda abordagem para a modulação das respostas inflamatórias tem sido utilizar como alvos as cascatas de sinalização intracelulares responsáveis pelo início das respostas imunes. Entre os exemplos desses fármacos, destacam-se a ciclosporina e o micofenolato mofetil, conforme discutido no Cap. 44. À medida que aumenta o número de agentes disponíveis para o tratamento dos distúrbios imunes, será cada vez mais importante estabelecer se agentes macromoleculares e inibidores da sinalização, constituídos por pequenas moléculas, podem ser utilizados em associação contra as múltiplas etapas que compõem as vias inflamatórias.

■ *Leituras Sugeridas*

Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006;124:783–801. (*Avanços recentes para a compreensão do sistema imune inato*.)

Delves PJ, Roitt IM. Advances in immunology: the immune system—first of two parts. *N Engl J Med* 2000;343:37–49. (*Esse artigo e os artigos subseqüentes da série proporcionam uma excelente introdução geral à imunologia*.)

Ibelgaufts H. *COPE: Cytokines & Cells Online Pathfinder Encyclopaedia*. Available at: http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi. (*Website que descreve todas as ações conhecidas das citocinas*.)

Janeway CA. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 6th ed. New York: Garland Publishing; 2004. (*Obra que trata de imunologia geral*.)

Pier GB, Lyczak JB, Wetzler L. *Immunology, Infection and Immunity*. Washington, DC: ASM Press; 2004. (*Um texto detalhado que aborda os conhecimentos atuais dos mecanismos imunológicos*.)

Taams LS, Palmer DB, Akbar AN, et al. Regulatory T cells in human disease and their potential for therapeutic manipulation. *Immunology* 2006;118:1–9. (*Discute os possíveis usos terapêuticos das células T reguladoras no transplante e na doença auto-imune*.)

Zola H, Swart B, Nicholson I, et al. CD molecules 2005: human cell differentiation molecules. *Blood* 2005;106:3123–3126. (*Relatório recente sobre as moléculas com a designação "CD"*.)

41

Farmacologia dos Eicosanóides

David M. Dudzinski e Charles N. Serhan

Introdução
Caso
Fisiologia do Metabolismo do Ácido Araquidônico
Geração do Ácido Araquidônico
Via da Ciclooxigenase
Prostaglandinas
Tromboxano e Prostaciclina
Via da Lipoxigenase
Leucotrienos
Lipoxinas
Via da Epoxigenase
Isoprostanos
Inativação Metabólica dos Eicosanóides Locais
Esquema Integrado da Inflamação
Fisiopatologia
Asma
Doença Intestinal Inflamatória
Artrite Reumatóide
Glomerulonefrite
Câncer
Doença Cardiovascular
Classes e Agentes Farmacológicos
Inibidores da Fosfolipase
Inibidores da Ciclooxigenase
Inibidores Não-Seletivos Tradicionais: AINE
Acetaminofeno
Seleção do AINE Apropriado
Inibidores da COX-2
Compostos Miméticos dos Receptores de Prostanóides
Antagonistas do Tromboxano
Inibição dos Leucotrienos
Inibição da Lipoxigenase
Inibição da Proteína de Ativação da 5-Lipoxigenase (FLAP)
Inibidores da Síntese de Leucotrienos
Antagonistas dos Receptores de Leucotrienos
Lipoxinas, Lipoxinas Desencadeadas pela Aspirina (ATL) e Análogos Estáveis de Lipoxina
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Os **autacóides** são substâncias rapidamente sintetizadas em resposta a estímulos específicos e que atuam rapidamente no próprio local de síntese, só permanecendo ativas por um curto período antes de sua degradação. Os **eicosanóides** representam uma família quimicamente distinta de autacóides derivados do ácido araquidônico. As pesquisas sobre os eicosanóides continuam revelando funções críticas na fisiologia cardiovascular, inflamatória e reprodutiva. Numerosas intervenções farmacológicas nas vias dos eicosanóides — incluindo os agentes antiinflamatórios não-esteróides (AINE), os inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2) e os inibidores dos leucotrienos — mostram-se úteis no manejo clínico atual da inflamação, da dor e da febre. Em vista das bioatividades variadas dos eicosanóides, as futuras pesquisas de fisiologia e farmacologia dos eicosanóides poderão levar ao desenvolvimento de novas formas de terapia para o tratamento de distúrbios inflamatórios, doenças auto-imunes, asma, glomerulonefrite, câncer, transtornos do sono e doença de Alzheimer.

■ Caso

A Sra. D, uma mulher branca de 57 anos de idade, procura o médico com queixas de dores articulares e fadiga crônica. A história revela rigidez e dores articulares generalizadas, sobretudo nas primeiras horas da manhã, e dor na articulação metatarsofalangiana esquerda de três semanas de duração. O médico recomenda à Sra. D tomar ibuprofeno quando necessário, e esse medicamento produz alívio da dor durante algum tempo.

Dois anos depois, a Sra. D tem indigestão e alguns episódios isolados de vômito semelhante a "borra de café". O médico solicita uma endoscopia gastrintestinal superior, que revela erosão da mucosa gástrica e hemorragia. Com base nesse achado, o médico aconselha a Sra. D a interromper o tratamento com ibuprofeno. Ele também está preocupado com a progressão recente da rigidez e dores articulares da Sra. D e a encaminha a uma clínica de reumatologia. A Sra. D relata então ao reumatologista que a dor vem progredindo, acometendo ambos os pés, as mãos, os punhos, os cotovelos, algumas vértebras cervicais e o quadril esquerdo. Nesses últimos meses, a paciente percebeu certa dificuldade em realizar as tarefas domésticas básicas e tem evitado qualquer atividade física. As articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais

de ambas as mãos estão inchadas, hipersensíveis e quentes. Há nódulos cutâneos aparentes na superfície extensora de ambos os antebraços. Os exames de laboratório revelam elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS), hematócrito baixo e fator reumatóide positivo (um imunocomplexo formado pela IgM e IgG auto-reativa produzido nas articulações). O aspirado de líquido sinovial é notável pela leucocitose.

Como esse quadro está relacionado com um diagnóstico de artrite reumatóide, a Sra. D começa um ciclo de colecoxibe (um inibidor seletivo da COX-2), etanercepte (um antagonista do TNF-α) e prednisona (um glicocorticóide). Nos próximos meses, a dor, a tumefação e a hipersensibilidade das articulações da Sra. D diminuem nitidamente. A função articular das mãos é restabelecida, e a Sra. D é capaz de reassumir alguma atividade física.

QUESTÕES

- **1.** Por que o ibuprofeno foi suficiente para controlar os sintomas iniciais da Sra. D? Explique o fundamento lógico para a interrupção do ibuprofeno.
- **2.** Quais as vantagens e as limitações de cada uma das classes de fármacos às quais pertencem o celecoxibe, o etanercepte e a prednisona?

Fig. 41.1 Visão geral das vias do ácido araquidônico. A fosfolipase A_2 atua sobre os fosfolipídios fosfatidilcolina (*PC*), fosfatidiletanolamina (*PE*) e fosfatidilinositol (*PI*), liberando ácido araquidônico. A seguir, o ácido araquidônico não-esterificado é utilizado como substrato para as vias da ciclooxigenase, lipoxigenase e epoxigenase. As vias da ciclooxigenase produzem prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano. As vias da lipoxigenase produzem leucotrienos e lipoxinas. A via da epoxigenase produz ácidos epoxieicosatetraenóicos (EET). A peroxidação não-enzimática do ácido araquidônico também pode produzir isoprostanos. A fosfolipase A_2 cliva a ligação éster indicada pela *seta*, liberando ácido araquidônico.

FISIOLOGIA DO METABOLISMO DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO

Os eicosanóides estão criticamente envolvidos em diversas vias metabólicas, que desempenham funções diversificadas na inflamação e sinalização celular. Todas essas vias dependem de reações que envolvem o metabolismo do ácido araquidônico (Fig. 41.1). A seção adiante analisa as etapas bioquímicas que levam à síntese de ácido araquidônico e, em seguida, discute as vias de ciclooxigenase, lipoxigenase, epoxigenase e isoprostano do metabolismo do ácido araquidônico.

GERAÇÃO DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO

O **ácido araquidônico** (ácido cis-,cis-,cis-,cis-5,8,11,14-eicosatetraenóico), o precursor comum dos eicosanóides, deve ser biossintetizado a partir do precursor de ácido graxo essencial, o **ácido linoléico** (ácido cis-,cis-9,12-octadecadienóico), que só pode ser obtido a partir da dieta. No interior da célula, o ácido araquidônico não ocorre na forma de ácido graxo livre, porém é esterificado na posição sn_2 dos fosfolipídios de membrana, predominantemente a fosfatidilcolina e a fosfatidiletanolamina.

O ácido araquidônico é liberado dos fosfolipídios celulares pela enzima **fosfolipase A_2** (Fig. 41.1), que hidrolisa a ligação acil éster. *Essa reação importante, que representa a primeira etapa na cascata do ácido araquidônico, constitui a etapa que determina a velocidade global no processo de geração dos eicosanóides.*

Existem isoformas da fosfolipase A_2 ligadas à membrana e solúveis, classificadas em fosfolipase secretora ($sPLA_2$) e fosfolipase citoplasmática ($cPLA_2$), respectivamente. As isoformas da fosfolipase A_2 são diferenciadas com base no seu peso molecular, sensibilidade ao pH, características de regulação e de inibição, necessidade de cálcio e especificidade de substrato. A existência de múltiplas isoformas permite que a regulação estrita da enzima em diferentes tecidos produza respostas biológicas seletivas. As isoformas da fosfolipase A_2 importantes na inflamação são estimuladas por citocinas, como TNF-α, GM-CSF e IFN-γ; fatores de crescimento, como fator de crescimento da epiderme (EGF); e a cascata da MAP cinase-proteinocinase C (MAPK-PKC). Embora se acreditasse a princípio que os glicocorticóides tivessem a capacidade de inibir diretamente a atividade da fosfolipase A_2, já se sabe, hoje em dia, que os glicocorticóides atuam ao induzir a síntese de **lipocortinas**, uma família de proteínas reguladoras da fosfolipase A_2. Uma das lipocortinas, a anexina 1, medeia algumas das ações antiinflamatórias dos glicocorticóides (ver adiante).

VIA DA CICLOOXIGENASE

O ácido araquidônico intracelular não-esterificado é rapidamente convertido pelas enzimas **ciclooxigenase**, **lipoxigenase** ou **epoxigenase** do citocromo; a enzima específica envolvida é que determina a classe específica de eicosanóides locais produzidos. *A via da ciclooxigenase leva à formação de* ***prostaglandinas***, ***prostaciclina*** *e* ***tromboxanos****; as vias da lipoxigenase levam aos* ***leucotrienos*** *e* ***lipoxinas****; e as vias da epoxigenase levam à produção de ácidos epoxieicosatetraenóicos* (Fig. 41.1). As ciclooxigenases (também conhecidas como *prostaglandina H sintases*) são enzimas glicosiladas, homodiméricas, ligadas à membrana e que contêm heme, sendo ubíquas nas células animais, desde invertebrados até os seres humanos. *Nos seres humanos, são encontradas duas isoformas da ciclooxigenase, designadas como* ***COX-1*** *e* ***COX-2***. Embora a COX-1 e a COX-2 compartilhem uma homologia de seqüência de 60% e possuam estruturas tridimensionais quase superpostas, os genes localizam-se em diferentes cromossomos, e as enzimas diferem quanto a seu perfil celular, genético, fisiológico,

QUADRO 41.1A Comparação da COX-1 e da COX-2

PROPRIEDADE	COX-1	COX-2
Expressão	Constitutiva	Induzível; normalmente não está presente na maioria dos tecidos Constitutivas em certas partes do sistema nervoso
Localização tecidual	Expressão ubíqua	Tecidos inflamados e ativados
Localização celular	Retículo endoplasmático	RE e membrana nuclear
Seletividade do substrato	Ácido araquidônico, ácidos eicosapentaenóicos	Ácido araquidônico, γ-linolenato, α-linolenato, linolenato, ácidos eicosapentaenóicos
Função	Funções de proteção e de manutenção	Funções proinflamatórias e mitogênicas
Indução	Em geral, nenhuma indução A hCG pode supra-regular a COX-1 no âmnio	Induzida por LPS, TNF-α, IL-1, IL-2, EGF, IFN-γ O mRNA aumenta 20 a 80 vezes com a indução Regulada dentro de 1 a 3 horas
Inibição	Farmacológica: AINE (aspirina em baixa dose)	*In vivo*: Glicocorticóides antiinflamatórios, IL-1β, IL-4, IL-10, IL-13 Farmacológica: AINE, inibidores seletivos da COX-2

QUADRO 41.1B Principais Efeitos Adversos dos Inibidores Não-Seletivos da COX e dos Inibidores Seletivos da COX-2

EFEITO ADVERSO	INIBIDORES NÃO-SELETIVOS DA COX (AINE)	INIBIDORES SELETIVOS DA COX-2
Ulceração gástrica	Sim	Sim*
Inibição da função plaquetária	Sim	Não
Inibição da indução do trabalho de parto	Sim	Sim
Comprometimento da função renal	Sim	Sim
Reação de hipersensibilidade	Sim	?

*A toxicidade gastrintestinal dos inibidores seletivos da COX-2 pode ser menor que a dos inibidores não-seletivos da COX.

patológico e farmacológico (Quadro 41.1). Cada ciclooxigenase catalisa duas reações seqüenciais. A primeira reação (da ciclooxigenase) é a ciclização dependente de oxigênio do ácido araquidônico à prostaglandina G_2 (PGG_2); a segunda reação (da peroxidase) consiste na redução da PGG_2 a PGH_2.

Em conseqüência das diferenças na sua localização celular, perfil de regulação, expressão nos tecidos e exigência de substrato, a COX-1 e a COX-2 produzem, em última análise, diferentes conjuntos de produtos eicosanóides, que estão envolvidos em duas vias diferentes. Acredita-se que a COX-1 constitutivamente expressa atue em atividades fisiológicas ou de "manutenção", como homeostasia vascular, manutenção do fluxo sangüíneo renal e gastrintestinal, função renal, proliferação da mucosa intestinal, função plaquetária e antitrombogênese. Diversas funções especializadas ou "convocadas quando necessário" são atribuídas à enzima COX_2 induzível, incluindo funções na inflamação, febre, dor, transdução de estímulos dolorosos na medula espinal, mitogênese (particularmente no epitélio gastrintestinal), adaptação renal a estresses, deposição de osso trabecular, ovulação, placentação e contrações uterinas no trabalho de parto. O papel da expressão constitutiva da COX-2 em determinadas áreas do sistema nervoso, como o hipocampo, o hipotálamo e a amígdala, ainda não foi elucidado.

Os estudos cinéticos de proteínas sugerem que pode existir uma terceira isoforma da ciclooxigenase funcional. A suposta isoforma COX-3 pode ser um produto do mesmo gene da COX-1, porém com diferentes características protéicas, possivelmente devido a uma junção (*splicing*) alternativa do mRNA ou modificação pós-tradução. Além disso, a COX-3 pode constituir um alvo de ação potencial do **acetaminofeno**. Entretanto, a prova definitiva da existência da COX-3 permanece intangível.

Prostaglandinas

As prostaglandinas formam uma grande família de compostos estruturalmente semelhantes, tendo, cada um deles, ações biológicas poderosas e específicas. O nome da família provém de sua identificação inicial no sistema geniturinário de machos de carneiro. Todas as prostaglandinas compartilham uma estrutura química, denominada **prostanóide**, que consiste em um ácido carboxílico de 20 carbonos contendo um anel de ciclopentano e um grupo hidroxila (Fig. 41.2).

As prostaglandinas são divididas em três subséries principais: PG_1, PG_2 e PG_3. O algarismo subscrito indica o número de ligações duplas existentes na molécula. A série de PG_2 é a mais prevalente, visto que constituem derivados diretos do ácido ara-

COOH

OH

Arcabouço de prostanóide

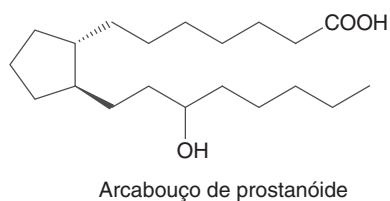



Fig. 41.2 Estrutura do prostanóide. A estrutura genérica do prostanóide é um ácido carboxílico de 20 carbonos com um anel de ciclopentano e um grupo 15-hidroxila. Todas as prostaglandinas, os tromboxanos e as prostaciclinas derivam dessa estrutura comum.

quidônico, um ácido eicosa*tetra*enóico. A série de PG_1 deriva do precursor do ácido araquidônico, o ácido diomo-γ-linolênico (DHGLA), um ácido eicosa*tri*enóico, enquanto a série de PG_3 deriva de um ácido eicosa*penta*enóico (EPA).

A prostaglandina PGH_2 representa a junção crítica da via da ciclooxigenase (Fig. 41.3), visto que se trata do precursor da PGD_2, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, tromboxano A_2 (TxA_2) e prostaciclina (PGI_2). A distribuição desses eicosanóides em vários tecidos é

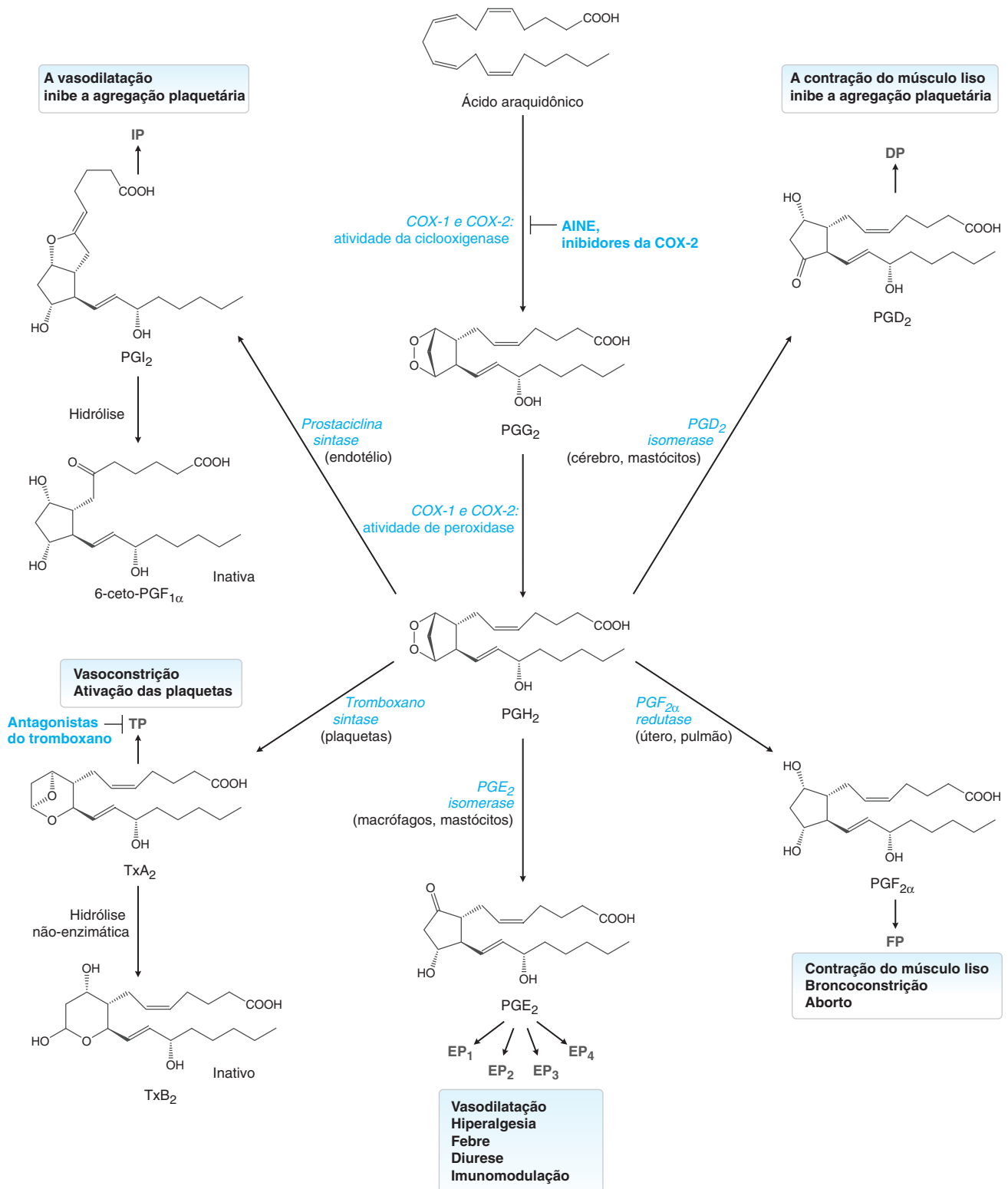



Fig. 41.3 Biossíntese, função e inibição farmacológica das prostaglandinas. A figura mostra as vias de biossíntese das prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano a partir do ácido araquidônico. Observe que a expressão das enzimas, específica do tecido, determina os tecidos onde são sintetizados os vários produtos de PGH_2. Os AINE e os inibidores da COX-2 constituem as classes mais importantes de fármacos que modulam a produção de prostaglandinas. Os antagonistas do tromboxano e os inibidores da PGE_2 sintase representam estratégias farmacológicas promissoras que, no momento atual, estão em fase de desenvolvimento. COX, ciclooxigenase; PG, prostaglandina; Tx, tromboxano; DP, receptor de PGD_2; EP, receptor de PGE_2; FP, receptor de $PGF_{2\alpha}$; IP, receptor de PGI_2; TP, receptor de TxA_2; AINE, antiinflamatório não-esteróide.

QUADRO 41.2 Produtos, Síntese, Receptores e Funções das Prostaglandinas

PROSTAGLANDINA	ENZIMA DE SÍNTESE	TECIDOS QUE EXPRESSAM A ENZIMA DE SÍNTESE	TIPO DE RECEPTOR E MECANISMO DE SINALIZAÇÃO		FUNÇÕES
PGD_2	PGD_2 isomerase	Mastócitos Neurônios	DP	G_s	Broncoconstrição (asma) Funções de controle do sono Doença de Alzheimer
PGE_2	PGE_2 isomerase	Muitos tecidos, incluindo macrófagos e mastócitos	EP1 EP2 EP3 EP4 Outros	G_q G_s G_i G_s	Potencialização das respostas a estímulos dolorosos Vasodilatação Broncoconstrição Citoproteção: modula a secreção ácida, o muco e o fluxo sangüíneo da mucosa gástrica Vasodilatação Broncoconstrição Ativação das células inflamatórias Pirexia Produção de muco Possivelmente, função erétil
$PGF_{2\alpha}$	$PGF_{2\alpha}$ redutase	Músculo liso vascular Músculo liso uterino	FP	G_q	Tônus vascular Fisiologia da reprodução (abortivo) Broncoconstrição

Todos os receptores de prostanóides são receptores acoplados à proteína G.

determinada pelo padrão de expressão das diferentes enzimas envolvidas na síntese de prostaglandinas (i. é, PG sintases).

As prostaglandinas são importantes em muitos processos fisiológicos cuja maioria não está diretamente relacionada com a inflamação. Todas essas funções estão indicadas no Quadro 41.2. Observe especialmente as importantes funções de manutenção da PGE_2, amplamente designadas como funções **citoprotetoras**, em que determinados órgãos, como a mucosa gástrica, o miocárdio e o parênquima renal, são protegidos dos efeitos da isquemia pela vasodilatação e regulação do fluxo sangüíneo mediadas pela PGE_2. A PGE_2 também está envolvida na ativação das células inflamatórias, e a PGE_2 que é biossintetizada pela COX-2 e PGE_2 sintase em células situadas próximo ao hipotálamo parece desempenhar um papel na febre.

Tromboxano e Prostaciclina

As plaquetas expressam altos níveis da enzima tromboxano sintase, mas não possuem prostaciclina sintase. Por conseguinte, *o TxA_2 constitui o principal produto eicosanóide das plaquetas*. O TxA_2 possui meia-vida de apenas 10 a 20 segundos antes de sofrer hidrólise não-enzimática a TxB_2 inativo. O TxA_2, cuja sinalização ocorre através de um mecanismo G_q acoplado à proteína G que atravessa sete vezes a membrana, é um potente vasoconstritor e promotor da aderência e agregação plaquetárias. Em contrapartida, o endotélio vascular carece de tromboxano sintase, porém expressa a prostaciclina sintase. Por conseguinte, a *PGI_2 constitui o principal produto eicosanóide do endotélio vascular*. A PGI_2, cuja sinalização ocorre através de G_s, atua como vasodilatador, venodilatador e inibidor da agregação plaquetária. Em outras palavras, a PGI_2 é um antagonista fisiológico do TxA_2. As propriedades vasodilatadoras da PGI_2, assim como aquelas da PGE_2, também conferem propriedades citoprotetoras.

O TxA_2 é um vasoconstritor e ativador plaquetário relativamente mais potente do que a PGI_2 como vasodilatadora e inibidora das plaquetas. Por conseguinte, o equilíbrio local entre os níveis de TxA_2 e PGI_2 é crítico na regulação da pressão arterial sistêmica e trombogênese. Qualquer desequilíbrio pode levar ao desenvolvimento de hipertensão, isquemia, trombose, coagulopatia, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Em certas populações das latitudes setentrionais (incluindo populações inuítes, da Groenlândia, Irlanda e Dinamarca), a incidência de doença cardíaca, acidente vascular cerebral e distúrbios tromboembólicos é menor do que nas populações do sul. A dieta dessas populações setentrionais é mais rica em óleos de baleia e de peixe e, em conseqüência, contém quantidades relativamente menores de precursores do ácido araquidônico, porém quantidades relativamente maiores de EPA. De modo análogo à conversão do ácido araquidônico em TxA_2 e PGI_2, o EPA é convertido em TxA_3 e PGI_3 (Fig. 41.4A). É importante assinalar que os efeitos de vasoconstrição e agregação plaquetária do TxA_3 são relativamente fracos em comparação com os efeitos de vasodilatação e inibição plaquetária da PGI_3. Em conseqüência, o equilíbrio tromboxano-prostaciclina está inclinado para a vasodilatação, inibição plaquetária e antitrombogênese, com declínio correspondente nas doenças relacionadas (Fig. 41.4B, C). Esta é uma possível explicação para a observação de que as populações setentrionais apresentam menor incidência de cardiopatia, fornecendo um fundamento lógico para aumento do consumo de peixe.

VIA DA LIPOXIGENASE

As vias da lipoxigenase representam o segundo destino importante do ácido araquidônico. Essas vias levam à formação dos leucotrienos e das lipoxinas. As lipoxigenases são enzimas que catalisam a inserção de oxigênio molecular no ácido ara-

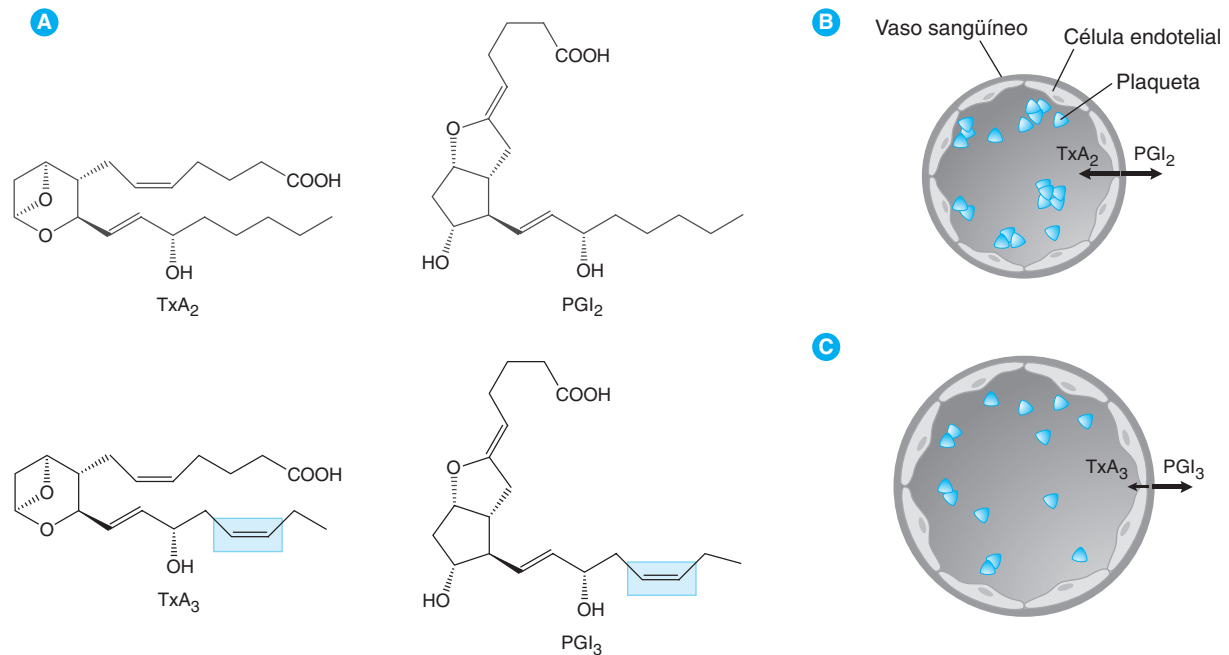



Fig. 41.4 Controle do tônus vascular e da ativação plaquetária pelos tromboxanos e pelas prostaciclinas. **A.** Em comparação com o TxA_2, o TxA_3 possui uma terceira ligação dupla (*indicada no boxe azul*), três carbonos a partir da extremidade do ácido não-carboxílico da molécula (a posição "ômega-3"). Por analogia, a PGI_3 possui uma ligação dupla adicional (*também indicada*) em comparação com a PGI_2. **B.** Corte transversal de um vaso, mostrando as plaquetas na luz vascular. As *setas* indicam o equilíbrio relativo entre a vasoconstrição mediada pelo TxA_2 e a vasodilatação mediada pela PGI_2. A figura também mostra o equilíbrio relativo entre a agregação plaquetária mediada pelo TxA_2 e a inibição da agregação plaquetária mediada pela PGI_2. O TxA_2 é ligeiramente mais dominante do que a PGI_2, de modo que ocorrem vasoconstrição efetiva e ligeira agregação plaquetária. **C.** Esse painel mostra o equilíbrio entre a ação do tromboxano e da prostaciclina em um indivíduo com dieta rica em óleo de peixe (que contém concentrações elevadas de ácidos graxos ômega-3). Com essa dieta, são observados níveis relativamente mais altos de TxA_3, que é consideravelmente menos potente do que o TxA_2, e de PGI_3, que é aproximadamente tão potente quanto a PGI_2. Por conseguinte, o equilíbrio é desviado para uma vasodilatação efetiva e inibição efetiva da agregação plaquetária. Esse desvio pode reduzir a incidência de doenças trombogênicas e isquêmicas, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.

quidônico, utilizando ferro-hêmico para gerar hidroperóxidos específicos. Três lipoxigenases, as 5-, 12- e 15-lipoxigenases (5-LOX, etc.), constituem as principais isoformas de LOX encontradas nos seres humanos (Quadro 41.3). As lipoxigenases são designadas de acordo com a posição em que catalisam a inserção de O_2 no ácido araquidônico. Os produtos imediatos das reações das lipoxigenases são os ácidos hidroperoxieicosatetraenóicos (**HPETEs**). Os HPETEs podem ser reduzidos aos ácidos hidroxieicosatetraenóicos correspondentes (**HETEs**) por enzimas que utilizam a glutationa peroxidase (GSP). O 5-HPETE formado pela 5-LOX é o precursor direto do LTA_4, que em si é o precursor de todos os leucotrienos bioativos potentes (Fig. 41.5). As lipoxigenases também estão envolvidas na conversão do 15-HETE e LTA_4 em lipoxinas (Fig. 41.6).

A 5-LOX requer a sua translocação até a membrana nuclear para a sua atividade. A proteína de ativação da 5-lipoxigenase (**FLAP**) ajuda a 5-LOX a sofrer translocação para a membrana nuclear, a formar um complexo enzimático ativo e a aceitar o substrato ácido araquidônico a partir da fosfolipase A_2.

Leucotrienos

A biossíntese de leucotrienos começa com a conversão do 5-HPETE em leucotrieno A_4 (LTA_4) mediada pela 5-LOX. Por conseguinte, *a 5-LOX catalisa as primeiras duas etapas na biossíntese dos leucotrienos* (Fig. 41.5). Não se sabe se o 5-HPETE difunde-se para fora do sítio ativo enzimático da 5-LOX entre essas etapas, ou se permanece ligado à mesma enzima 5-LOX durante ambas as reações.

A seguir, o LTA_4 é convertido em LTB_4 ou LTC_4. A enzima LTA_4 hidrolase converte o LTA_4 a LTB_4 nos neutrófilos e nos eritrócitos. A conversão do LTA_4 em LTC_4 ocorre nos mastócitos, eosinófilos, basófilos e macrófagos pela adição de um tripeptídio γ-glutamilcisteinilglicina (glutationa). O LTC_4, LTD_4, LTE_4 e o LTF_4, que representam os **cisteinil leucotrienos**, sofrem interconversão através da remoção de porções de aminoácidos do tripeptídio γ-glutamilcisteinilglicina (Fig. 41.5).

O LTB_4 atua através de dois receptores acoplados à proteína G, BLT1 e BLT2. A ligação do LTB_4 ao BLT1, que é principalmente expresso em tecidos envolvidos na defesa do hospedeiro e na inflamação (leucócitos, timo, baço) leva a seqüelas proinflamatórias, entre as quais as mais importantes consistem em quimiotaxia dos neutrófilos, agregação e transmigração através do epitélio e endotélio. O LTB_4 supra-regula a função lisossômica e a produção de radicais livres dos neutrófilos, aumenta a produção de citocinas e potencializa as ações das células *natural killer* (NK). O papel do BLT2, cuja expressão é ubíqua, permanece desconhecido.

Os cisteinil leucotrienos (LTC_4 e LTD_4) ligam-se a receptores CysLT1, causando vasoconstrição, broncoespasmo e aumento da permeabilidade vascular. Os cisteinil leucotrienos são responsáveis pela hiper-reatividade a estímulos e contração das vias aéreas e do músculo liso vascular que ocorrem nos processos asmáticos, alérgicos e de hipersensibilidade. Em seu conjunto, ambos os braços das vias dos leucotrienos (i. é, LTB_4 e LTC_4/LTD_4) desempenham funções-chave na psoríase, na artrite e em várias respostas inflamatórias. Além disso, são mediadores-chave na doença vascular e na aterosclerose.

QUADRO 41.3 Expressão Tecidual das Lipoxigenases e Produtos de Ação da Lipoxigenase

LIPOXIGENASE	EXPRESSÃO TECIDUAL	PRODUTOS	VIAS	OBSERVAÇÕES
5-LOX	Neutrófilos Macrófagos Mastócitos Eosinófilos	5-HPETE/5-HETE LTA_4 Epoxitetraeno	Leucotrienos/Lipoxinas Lipoxinas Lipoxinas/Lipoxinas desencadeadas pela aspirina	Requer a FLAP para a sua atividade
12-LOX				
Tipo plaquetário	Plaquetas Megacariócitos (tumores)	12-HPETE/12-HETE Epoxitetraeno	Lipoxinas	
Tipo epidérmico	Pele			
Tipo leucocitário	Macrófagos Sistema GI Cérebro			
15-LOX	Macrófagos Monócitos Epitélio das vias aéreas	15-HPETE/15-HETE Epoxitetraeno	Lipoxinas Lipoxinas	

FLAP, proteína de ativação da 5-lipoxigenase; GI, gastrintestinal; LOX, lipoxigenase.

Lipoxinas

As lipoxinas (produtos de interação da lipoxigenase) são derivados do ácido araquidônico que contêm quatro ligações duplas conjugadas e três grupos hidroxila. *As duas principais lipoxinas, a LXA_4 e a LXB_4 (Fig. 41.6), modulam as ações dos leucotrienos e das citocinas e são importantes na resolução da inflamação*.

Nos locais de inflamação, observa-se, tipicamente, uma relação inversa entre as quantidades de lipoxinas e de leucotrienos presentes. Essa observação levou à sugestão de que as lipoxinas podem atuar como sinais contra-reguladores ou como reguladores negativos da ação dos leucotrienos. São encontrados receptores de LXA_4 nos neutrófilos, bem como nos pulmões, no baço e nos vasos sangüíneos. As lipoxinas inibem a quimiotaxia, a adesão e a transmigração dos neutrófilos através do endotélio (através de uma diminuição da expressão da selectina P), inibem também o recrutamento dos eosinófilos, estimulam a vasodilatação (ao induzir a síntese de PGI_2 e PGE_2), inibem a vasoconstrição estimulada pelo LTC_4 e LTD_4, inibem os efeitos inflamatórios do LTB_4 e, por fim, inibem a função das células NK. As lipoxinas estimulam a captação e a depuração dos neutrófilos apoptóticos pelos macrófagos e, portanto, medeiam a resolução da resposta inflamatória. *Como a produção de lipoxinas parece ser importante na resolução da inflamação, a existência de um desequilíbrio na homeostasia das lipoxinas e leucotrienos pode constituir um fator-chave na patogenia da doença inflamatória*. Por exemplo, é possível que a inflamação articular crônica da Sra. D envolva um desequilíbrio nas quantidades relativas de leucotrienos e lipoxinas presentes em suas articulações acometidas.

VIA DA EPOXIGENASE

As epoxigenases microssômicas do citocromo P450 oxigenam o ácido araquidônico, resultando na formação de ácido epoxieicosatetraenóico (EET) e derivados hidroxiácidos (Fig. 41.1). A via da epoxigenase é importante nos tecidos que não expressam a COX ou a LOX, como certas células do rim. A epoxigenação do ácido araquidônico produz quatro EET diferentes, dependendo da ligação dupla modificada no ácido araquidônico. Os derivados diidroxi dos EET, formados por hidrólise, podem regular o tônus vascular através da inibição da Na^+/K^+-ATPase nas células musculares lisas vasculares e podem afetar a função renal ao regular a absorção e a secreção de íons. Quanto à inflamação, os derivados diidroxi dos EET inibem a ciclooxigenase plaquetária e a expressão de moléculas de adesão intercelulares (**ICAM**, ***i**nter**c**ellular **a**dhesion **m**olecules*). A infra-regulação das ICAM inibe a agregação das plaquetas e das células inflamatórias. Por conseguinte, *à semelhança das lipoxinas, os EET específicos (p. ex., 11,12-EET) podem desempenhar um papel na regulação da inflamação em certos locais e em tecidos específicos*. As pesquisas futuras poderão revelar funções mais definitivas para os EET na fisiologia humana.

ISOPROSTANOS

O ácido araquidônico esterificado com fosfolipídios é sensível à peroxidação mediada por radicais livres; a clivagem desses lipídios modificados a partir do fosfolipídio pela fosfolipase A_2 dá origem aos isoprostanos (Fig. 41.1). Durante o estresse oxidativo, os isoprostanos aparecem no sangue em níveis muito mais elevados do que os produtos da ciclooxigenase. Dois isoprostanos em particular, a 8-epi-$PGF_{2\alpha}$ e a 8-epi-PGE_2, são vasoconstritores potentes. Os isoprostanos podem atuar na ativação do NF-κB, da fosfolipase Cγ, da proteinocinase C e do fluxo de cálcio. *Como a velocidade de formação dos isoprostanos depende das condições de oxidação celular, os níveis de isoprostanos podem indicar a presença de estresse oxidativo e de uma ampla gama de patologias*. Os níveis urinários de isoprostanos são utilizados como marcadores de estresse oxidativo nas síndromes isquêmicas, na lesão de repercussão, na aterosclerose e nas doenças hepáticas. Todavia, não existe nenhum papel conhecido dos isoprostanos na inflamação ou na defesa do hospedeiro.

INATIVAÇÃO METABÓLICA DOS EICOSANÓIDES LOCAIS

As prostaglandinas, os leucotrienos, os tromboxanos e as lipoxinas são inativados por hidroxilação, β-oxidação (resultando

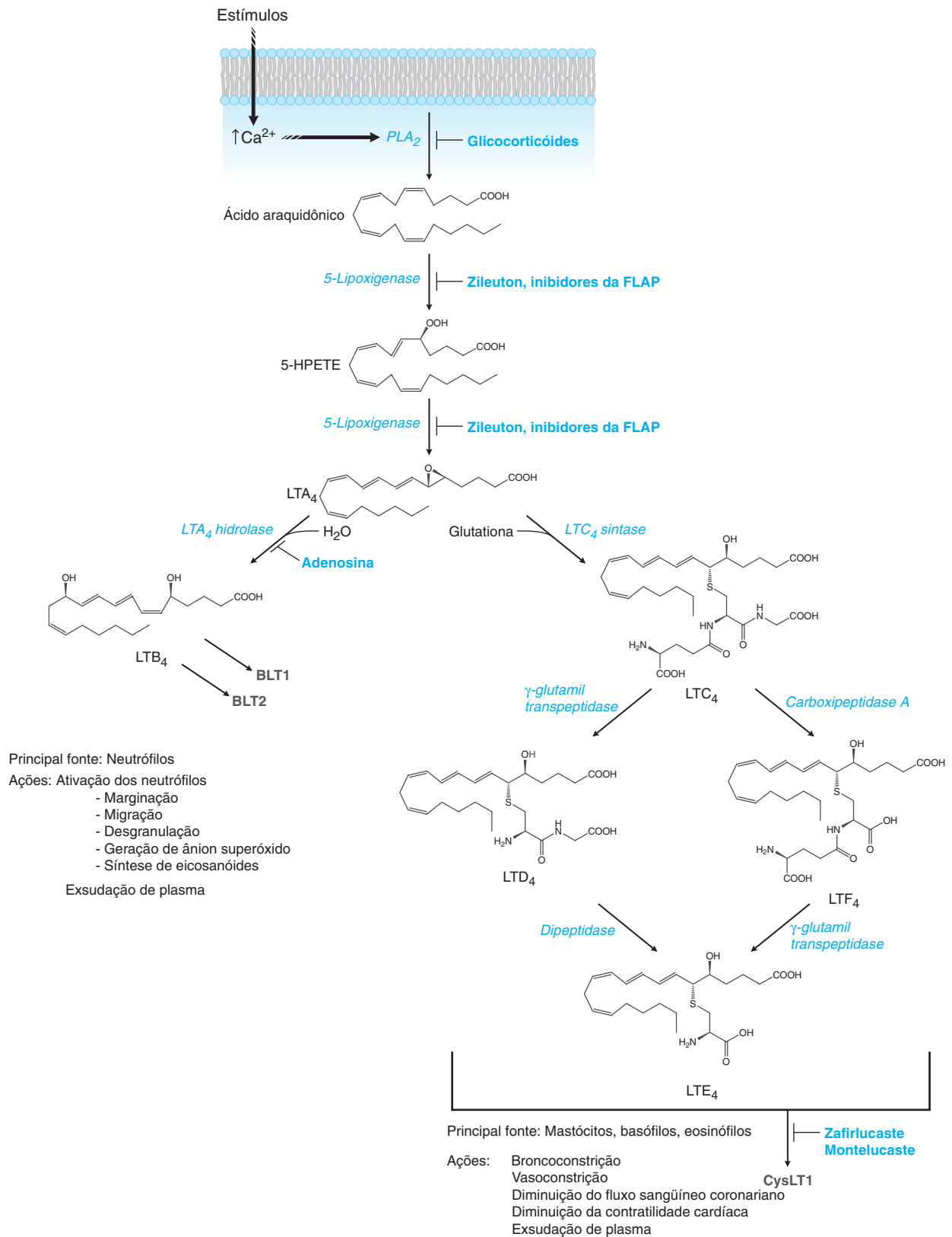



Fig. 41.5 Biossíntese, função e inibição farmacológica dos leucotrienos. São mostradas as vias de biossíntese do ácido araquidônico em leucotrienos. Os glicocorticóides diminuem a atividade da fosfolipase A_2 (PLA_2), impedindo, assim, a síntese de todos os leucotrienos (LT). O zileuton e os inibidores da proteína de ativação da 5-lipoxigenase (FLAP) impedem a conversão do ácido araquidônico em 5-HPETE e LTA_4. O zileuton é utilizado no manejo crônico da asma. A adenosina inibe a síntese de LTB_4 nos neutrófilos, porém não é utilizada farmacologicamente para esse propósito. O zafirlucaste e o montelucaste são antagonistas do CysLT1, o receptor de todos os cisteinil leucotrienos; esses fármacos são empregados no manejo crônico da asma. BLT1 e BLT2, receptores de LTB_4; CysLT1, receptor de LTC_4, LTD_4, LTE_4 e LTF_4.

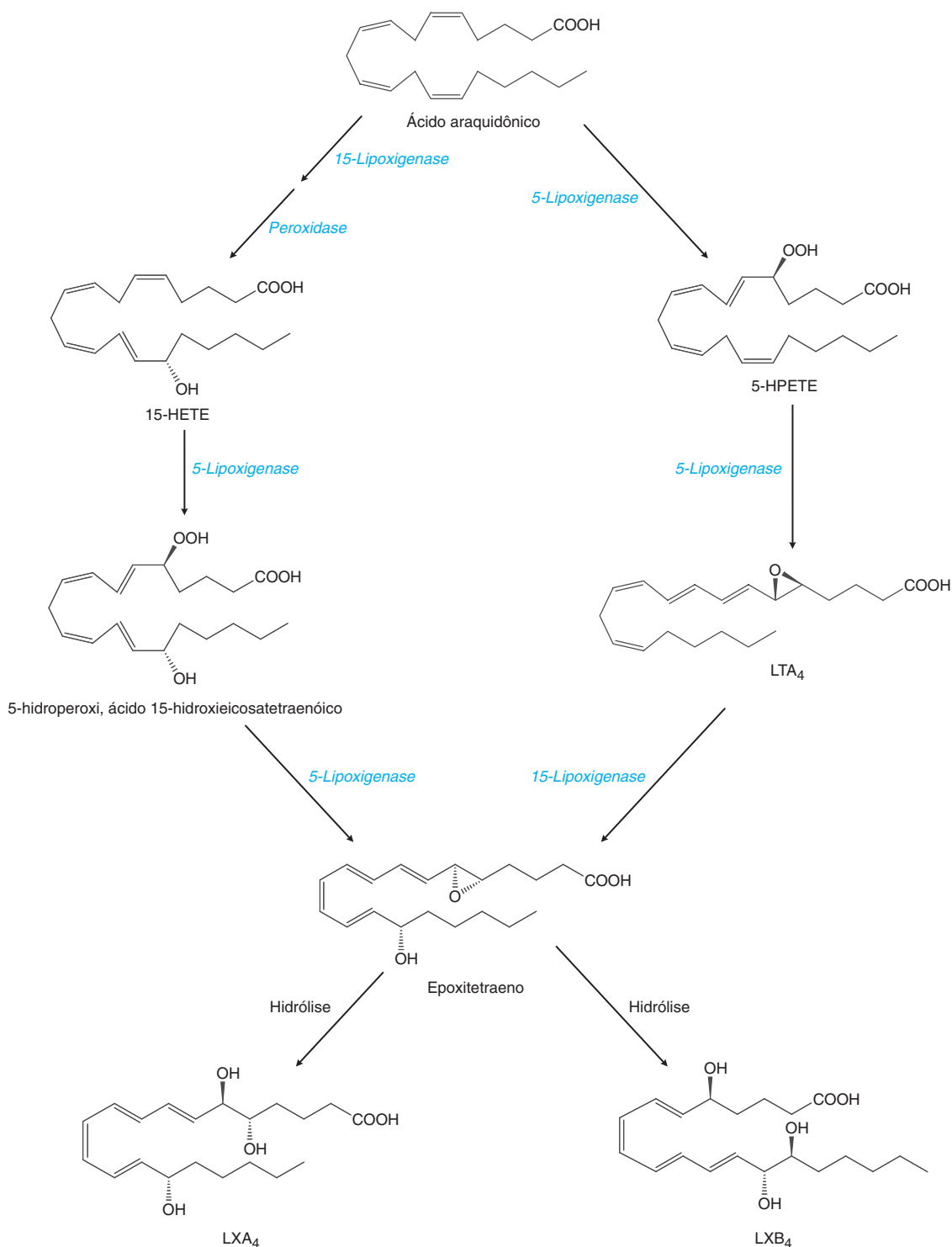



Fig. 41.6 Biossíntese das lipoxinas. Duas vias principais levam à biossíntese das lipoxinas. Em cada uma dessas vias, são necessárias reações seqüenciais da lipoxigenase, seguidas de hidrólise. O precursor imediato das lipoxinas é o epoxitetraeno; a hidrólise do epoxitetraeno produz as lipoxinas. **Via da esquerda:** O ácido araquidônico é convertido em 15-HETE pela atividade seqüencial da 15-lipoxigenase e peroxidase. O 15-HETE é convertido pela 5-lipoxigenase no intermediário químico 5-hidroperoxi, o ácido 15-hidroxieicosatetraenóico, e a 5-lipoxigenase atua sobre esse intermediário, formando epoxitetraeno. **Via da direita:** O ácido araquidônico é convertido em 5-HPETE pela 5-lipoxigenase, e o 5-HPETE é convertido em LTA_4 pela ação adicional da 5-lipoxigenase. O LTA_4 é convertido em epoxitetraeno pela 15-lipoxigenase. **Via comum:** O epoxitetraeno é hidrolisado às lipoxinas ativas LXA_4 e LXB_4. As lipoxinas possuem uma função antiinflamatória, são contra-reguladoras da ação dos leucotrienos e regulam muitas citocinas e fatores de crescimento.

em perda de dois carbonos) ou ω-oxidação (a derivados de ácido dicarboxílico). Esses processos de degradação tornam as moléculas mais hidrofílicas e passíveis de serem excretadas na urina.

ESQUEMA INTEGRADO DA INFLAMAÇÃO

Conforme descrito anteriormente, os eicosanóides são gerados localmente através de numerosas reações complexas. Não

QUADRO 41.4 Funções dos Eicosanóides nas Etapas da Inflamação

AÇÃO	EICOSANÓIDES ENVOLVIDOS
Vasoconstrição	$PGF_{2\alpha}$, TXA_2, LTC_4, LTD_4, LTE_4
Vasodilatação (eritema)	PGI_2, PGE_1, PGE_2, PGD_2, LXA_4, LXB_4, LTB_4
Edema (intumescimento)	PGE_2, LTB_4, LTC_4, LTD_4, LTE_4
Quimiotaxia, adesão dos leucócitos	LTB_4, HETE, LXA_4, LXB_4
Aumento da permeabilidade vascular	LTC_4, LTD_4, LTE_4
Dor e hiperalgesia	PGE_2, PGI_2, LTB_4
Calor local e febre sistêmica	PGE_2, PGI_2, LXA_4

há necessidade de lembrar qualquer mediador, mas sim compreender o esquema geral dessas vias de síntese. Esta seção, juntamente com o Quadro 41.4, fornece uma visão geral concisa das funções fisiológicas dos eicosanóides importantes para a inflamação e a defesa do hospedeiro.

A inflamação aguda resulta de uma complexa rede de interações moleculares e celulares, induzidas por respostas a uma variedade de estímulos como traumatismo, isquemia, agentes infecciosos ou reações de anticorpos. A inflamação superficial aguda gera dor local, edema, eritema e calor; a inflamação nos órgãos viscerais pode apresentar sintomas semelhantes e resultar em grave comprometimento da função orgânica.

Os leucotrienos e as lipoxinas, bem como os tromboxanos, as prostaglandinas e as prostaciclinas, são críticos na geração, manutenção e mediação das respostas inflamatórias. A cascata inflamatória é desencadeada quando células em determinada região são expostas a uma substância estranha ou são lesadas. Essa agressão estimula uma cascata local de citocinas (incluindo interleucinas ou TNF), que aumenta os níveis de mRNA da COX-2 e da enzima. A seguir, a COX-2 facilita a produção dos eicosanóides proinflamatórios e vasoativos.

As concentrações localmente elevadas de PGE_2, LTB_4 e cisteinil leucotrienos promovem o acúmulo e a infiltração de células inflamatórias através de aumento do fluxo sangüíneo e aumento da permeabilidade vascular. O LTB_4 e o 5-HETE também são importantes no processo de atração e ativação dos neutrófilos. O LTB_4 formado pelos neutrófilos ativados no local de inflamação recruta e ativa neutrófilos adicionais e linfócitos, de modo que essas células aderem à superfície endotelial e transmigram para os espaços intersticiais. O aumento da permeabilidade vascular também resulta em extravasamento de líquido e infiltração celular, causando edema.

Com a agregação de inúmeras células inflamatórias, são desencadeadas **vias de biossíntese transcelulares** para gerar eicosanóides (Fig. 41.7). *Na síntese transcelular, os intermediários eicosanóides são doados de um tipo celular para outro, gerando uma maior diversidade de eicosanóides.* Isso demonstra a importância da adesão e da interação celulares nas respostas inflamatórias e imunes.

O corpo procura assegurar que a resposta inflamatória não prossiga descontrolada. As lipoxinas ajudam a resolver a inflamação e a promover o retorno do tecido a seu estado de homeostasia. Os eicosanóides derivados da COX-2 também podem atuar na cicatrização de feridas e resolução. Por conseguinte, a seqüência cronológica dos eventos é importante numa resposta inflamatória organizada. A PGE_2 inibe as funções dos linfócitos B e T das células NK, enquanto o LTB_4 e os cisteinil leucotrienos regulam a proliferação dos linfócitos T. A PGE_2 e a PGI_2 são potentes sensibilizadores para a dor, enquanto as lipoxinas reduzem a nocicepção. Esses fatores medeiam e regulam de modo coordenado a transmissão da inflamação aguda para a forma crônica.

FISIOPATOLOGIA

A inflamação e a resposta imune constituem os mecanismos de que dispõe o corpo para combater os invasores estranhos. Esse programa global tem por objetivo remover o estímulo desencadeador e resolver a lesão tecidual. Em alguns casos, o próprio mecanismo de resposta provoca lesão tecidual local, como, por exemplo, quando neutrófilos ativados liberam inadvertidamente proteases e espécies de oxigênio reativo no meio local. Em outras circunstâncias, se a reação inflamatória persistir por muito tempo, ou se o sistema imune estiver identificando incorretamente parte do próprio como estranho, essas respostas imunes inadequadamente dirigidas podem causar lesão tecidual significativa e crônica.

A seguir, são delineadas doenças inflamatórias específicas nas quais estão implicados os eicosanóides, incluindo a asma, a doença intestinal inflamatória, a artrite reumatóide, a glo-

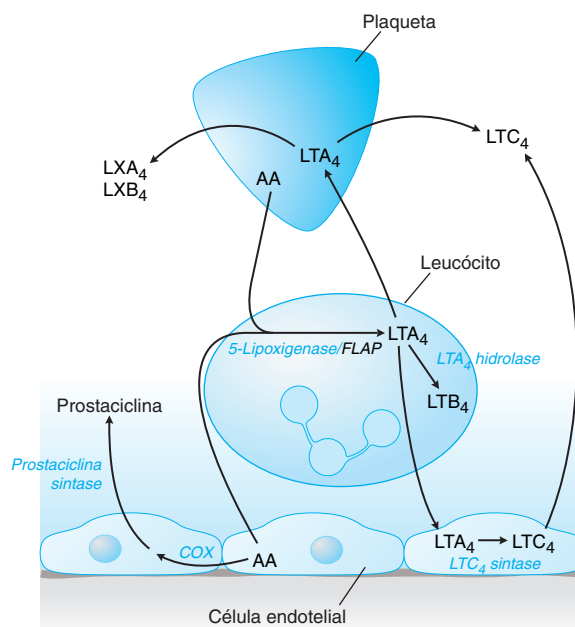



Fig. 41.7 Exemplos de biossíntese transcelular. A biossíntese transcelular é utilizada para a geração local de lipoxinas e cisteinil leucotrienos. No exemplo apresentado aqui, o leucócito (neutrófilo) obtém ácido araquidônico (*AA*) das plaquetas e o utiliza para sintetizar o leucotrieno A_4 (*LTA_4*) e o leucotrieno B_4 (*LTB_4*). O leucotrieno A_4 é transferido do leucócito para as plaquetas e as células endoteliais, que sintetizam e secretam o leucotrieno C_4 (*LTC_4*). As plaquetas também sintetizam lipoxinas (*LXA_4, LXB_4*) a partir do leucotrieno A_4, e as células endoteliais sintetizam prostaciclina, utilizando o AA de fontes endógenas. Observe que os eicosanóides sintetizados dentro de cada tipo celular são determinados pelo repertório enzimático do tipo celular específico: assim, por exemplo, os neutrófilos sintetizam primariamente LTA_4 e LTB_4, uma vez que expressam a 5-lipoxigenase e a LTA_4 hidrolase, enquanto as células endoteliais biossintetizam prostaciclina e LTC_4, visto que expressam a COX-1, COX-2, prostaciclina sintase e LTC_4 sintase.

merulonefrite e o câncer. Outras doenças não discutidas aqui, mas que apresentam uma possível base inflamatória relacionada com os eicosanóides, incluem a aterogênese, o infarto do miocárdio, certos distúrbios da pele, lesões de reperfusão, doença de Alzheimer e síndrome de angústia respiratória do adulto.

ASMA

A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada por episódios intermitentes de dispnéia, tosse e sibilos. Os sintomas resultam de inflamação crônica, hiper-reatividade, constrição e obstrução das vias aéreas. Na asma, os antígenos nos pulmões estimulam cascatas de citocinas, que levam à geração de prostaglandinas (p. ex., PGD_2) e leucotrienos. A elaboração do LTB_4 atrai células inflamatórias e promove a agregação celular. O LTB_4 atua particularmente sobre os linfócitos B, causando ativação, proliferação e diferenciação. O LTB_4 também promove a expressão de receptores FCεRII (i. é, receptores para a cadeia constante dos anticorpos IgE) nos mastócitos e basófilos; esses receptores ligam-se à IgE que é liberada por linfócitos B estimulados por antígenos. O LTC_4 e o LTD_4 são compostos broncoconstritores extremamente potentes (originalmente conhecidos como substâncias de reação lenta da anafilaxia, SRS-A), sendo mais de 1.000 vezes mais potentes do que a histamina. Esses cisteinil leucotrienos também causam secreção de muco pelo epitélio das vias aéreas, enquanto comprometem a depuração desse muco ao inibir o batimento dos cílios do epitélio das vias aéreas. A secreção de muco é exacerbada pelos neutrófilos e eosinófilos, que constituem parte do exsudato inflamatório, obstruindo as vias aéreas. O LTD_4 e o LTE_4 também recrutam eosinófilos para as vias aéreas asmáticas; os eosinófilos integram sinais dos linfócitos T e, quando ativados, liberam fatores que provocam lesão do epitélio das vias aéreas e intensificam a inflamação nelas localizada.

Em um modelo murino de asma, em que o gene da 5-LOX foi nocauteado, não foi observada nenhuma hiper-responsividade das vias aéreas ou eosinofilia. Esse resultado reforça o papel importante desempenhado pelos produtos leucotrienos da atividade da 5-LOX na patogenia da asma. O papel dos inibidores dos leucotrienos no tratamento da asma é discutido adiante; para informações mais detalhadas, consultar o Cap. 46.

DOENÇA INTESTINAL INFLAMATÓRIA

A doença de Crohn e a colite ulcerativa são duas doenças inflamatórias, ulcerativas, recidivantes, idiopáticas e crônicas do trato gastrintestinal. Embora essas duas doenças sejam distintas do ponto de vista fisiológico e patológico, a produção elevada de LTB_4 na mucosa acometida resulta em infiltração anormal dos leucócitos no parênquima. A inflamação crônica e a infiltração dos leucócitos levam a uma lesão progressiva da mucosa, com alterações histológicas francas. A doença de Crohn caracteriza-se por lesão focal, úlceras com fissuração e granulomas, enquanto ocorrem inflamação da mucosa e dilatação colônica na colite ulcerativa. Ambas as doenças aumentam o risco de adenocarcinoma do cólon nas áreas afetadas. Os análogos estáveis da lipoxina A_4 constituem um tratamento efetivo em modelos murinos da doença de Crohn e inflamação intestinal e podem representar uma nova abordagem farmacológica promissora para o tratamento da doença intestinal inflamatória.

ARTRITE REUMATÓIDE

A artrite reumatóide é uma doença inflamatória crônica, sistêmica e auto-imune que acomete primariamente as articulações, mas que também afeta a pele, o sistema cardiovascular, os pulmões e os músculos. A artrite reumatóide, que acomete até 1,5% dos norte-americanos, é três vezes mais prevalente nas mulheres do que nos homens. O ataque auto-imune de proteínas articulares normais resulta em inflamação, com liberação local de citocinas, TNF, fatores de crescimento e interleucinas, que induzem, todos eles, a expressão da COX-2. *Os níveis da enzima COX-2 e da PGE_2 estão acentuadamente elevados no líquido sinovial das articulações acometidas.* Outros eicosanóides derivados da COX-2 ativam o endotélio circundante, ajudando a recrutar as células inflamatórias. Os macrófagos elaboram colagenase e proteases, enquanto a atividade dos linfócitos leva à formação de imunocomplexos; ambos os processos causam lesão adicional do tecido articular e fornecem substratos que aceleram a inflamação crônica. Os achados comuns incluem sinovite, leucocitose, nódulos reumatóides e presença de fator reumatóide (um anticorpo circulante dirigido contra a IgG).

A Sra. D, por ser uma mulher caucasiana de idade mais avançada, encontra-se no grupo de risco da artrite reumatóide. A destruição auto-imune de suas articulações levou aos achados de elevação da velocidade de hemossedimentação e hematócrito baixo, ambos indicadores de um estado de inflamação crônica, leucocitose sinovial e perda progressiva da mobilidade e função articulares. Para informações adicionais sobre a artrite reumatóide, consultar o Cap. 44.

GLOMERULONEFRITE

A glomerulonefrite abrange um grande grupo de afecções renais inflamatórias que levam finalmente à insuficiência renal, através de deterioração da hemodinâmica renal e filtração glomerular. A ativação local do complemento promove a infiltração dos neutrófilos e macrófagos. A infiltração do glomérulo constitui um achado patológico precoce característico, que se correlaciona com níveis anormais de LTB_4, sintetizado pela hidrolase localizada no mesângio renal, que facilita a adesão dos neutrófilos ao mesângio e epitélio glomerulares. O LTA_4 também é um substrato para a biossíntese de LTC_4 e LTD_4. Todos os cisteinil leucotrienos (LTC_4, LTD_4, LTE_4 e LTF_4) promovem a proliferação endotelial e mesangial. Os cistenil leucotrienos também afetam diretamente a função glomerular; especificamente, o LTC_4 e o LTD_4 diminuem o fluxo sangüíneo renal e a taxa de filtração glomerular (TFG) através de vasoconstrição das arteríolas e contração dos espaços mesangiais. Os estudos realizados com inibidores confirmaram o papel desempenhado pelos leucotrienos na glomerulonefrite. Os inibidores da LOX, quando administrados nos estágios iniciais da glomerulonefrite, impedem a inflamação glomerular e o aparecimento de sinais de lesão estrutural. Tanto os inibidores da LOX quanto os antagonistas do receptor de LTD_4 melhoram a TFG e diminuem a proteinúria.

É interessante assinalar que o mesângio renal expressa tanto a hidrolase do LTA_4 quanto a 12-LOX, conferindo, assim, a capacidade de síntese de LTB_4 ou LXA_4 a partir do LTA_4 derivado dos leucócitos. Em baixas concentrações, o LTA_4 é utilizado primariamente para a formação de LTB_4; essas condições correspondem ao início da inflamação ou a um baixo nível de inflamação crônica. Por outro lado, quando as concentrações de LTA_4 estão relativamente altas, conforme observado na inflamação de longa duração, o LTA_4 é convertido, em sua

maior parte, em LXA_4, que exerce um impacto contra-regulador auto-inibitório sobre a resposta inflamatória. No glomérulo, a LXA_4 anula as conseqüências proinflamatórias deletérias dos leucotrienos, bem como o efeito dos leucotrienos sobre a TFG, em parte através de um aumento do fluxo arteriolar aferente produzido por vasodilatação.

CÂNCER

Estudos epidemiológicos conduzidos a longo prazo demonstraram a existência de uma correlação entre a terapia crônica com AINE e uma redução na incidência do câncer colorretal. Os adenomas e carcinomas colorretais humanos expressam a COX-2 em quantidades abundantes; foram obtidos resultados semelhantes nos adenocarcinomas gástricos e tumores de mama. Nesses tecidos, acredita-se que a COX-2 gera PGE_2 e outros eicosanóides que promovem o crescimento do tumor. A localização perinuclear da enzima (Quadro 41.1) sugere o potencial de uma função intracelular dos produtos eicosanóides na oncogênese. Alguns derivados eicosanóides podem ligar-se a homólogos da família do receptor do ácido retinóico (RXR) de fatores da transcrição, que estão envolvidos em numerosas funções, incluindo a regulação do crescimento e da diferenciação celulares. A hiperexpressão de COX-2 geraria eicosanóides capazes de inundar as vias de sinalização de RXR, fornecendo estímulos excessivos para o crescimento. Está sendo investigado um inibidor da COX-2 como terapia profilática para pacientes com polipose adenomatosa familiar, que correm risco de desenvolver câncer colorretal (ver discussão dos inibidores da COX-2, adiante).

DOENÇA CARDIOVASCULAR

O tromboxano A_2 derivado das plaquetas constitui um importante mediador da trombose no infarto do miocárdio e em outras doenças cardiovasculares, e a aspirina, um inibidor da COX, é um agente antiplaquetário efetivo na profilaxia e tratamento dessas doenças (ver adiante, bem como o Cap. 22). Acredita-se também que a produção intravascular de leucotrienos durante a ruptura de placas ateromatosas contribua para a fisiopatologia do infarto do miocárdio. Estudos recentes sugeriram que a 5-lipoxigenase, a FLAP e a LTA_4 hidrolase estão geneticamente ligadas ao infarto do miocárdio, e os inibidores da 5-lipoxigenase, os antagonistas da FLAP e os inibidores da LTA_4 hidrolase podem representar novas classes de fármacos para o tratamento da aterosclerose e do infarto do miocárdio.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

A intervenção farmacológica na biossíntese e na ação dos eicosanóides mostra-se particularmente útil no controle da inflamação e das respostas imunes aberrantes. As intervenções farmacológicas podem ser dirigidas para qualquer uma das diversas etapas delineadas anteriormente para obter os efeitos desejados com seletividade. As estratégias aqui consideradas incluem a alteração da expressão de enzimas-chave, a inibição competitiva e não-competitiva da atividade de enzimas específicas (p. ex., PGE_2 sintase), a ativação de receptores com agonistas exógenos dos receptores e a prevenção da ativação de receptores com antagonistas exógenos dos receptores. Como sempre, é preciso avaliar os benefícios terapêuticos em relação aos possíveis efeitos adversos produzidos.

INIBIDORES DA FOSFOLIPASE

A inibição da fosfolipase A_2 impede a geração de ácido araquidônico, a etapa que limita a velocidade no processo de biossíntese dos eicosanóides. Na ausência de mediadores pro-inflamatórios derivados do ácido araquidônico, a inflamação torna-se limitada.

Os **glicocorticóides** (também conhecidos como corticosteróides, dos quais a **prednisona** é um membro) constituem a base do tratamento de numerosas doenças auto-imunes e inflamatórias. Os glicocorticóides induzem uma família de proteínas secretadas, dependentes de cálcio e de fosfolipídio, denominadas **lipocortinas**. As lipocortinas interferem na ação da fosfolipase A_2, portanto, limitam a liberação do ácido araquidônico. As anexinas, como a anexina 1 e peptídios derivados da anexina 1, também são induzidas pelos glicocorticóides. Por sua vez, as anexinas atuam em receptores acoplados à proteína G presente nos leucócitos, bloqueando as respostas proinflamatórias e intensificando os mecanismos antiinflamatórios endógenos; um dos mecanismos antiinflamatórios envolve a ativação do receptor de lipoxina A_4.

Estão sendo desenvolvidas pequenas moléculas inibidoras de fosfolipase específicas; esses fármacos podem oferecer a possibilidade de redução dos efeitos adversos associados ao uso dos glicocorticóides. (Ver Cap. 27, para uma discussão mais extensa dos efeitos dos glicocorticóides.)

INIBIDORES DA CICLOOXIGENASE

Os inibidores da via da ciclooxigenase estão entre alguns dos fármacos mais freqüentemente prescritos em medicina. Os agentes antiinflamatórios não-esteróides (AINE) e o acetaminofeno constituem os agentes mais comumente utilizados dessa classe.

Inibidores Não-Seletivos Tradicionais: AINE

Os AINE são importantes em virtude de suas propriedades antiinflamatórias, antipiréticas e analgésicas combinadas. O objetivo final da maioria das terapias com AINE consistem em inibir a geração de eicosanóides proinflamatórios mediada pela COX e em limitar a extensão da inflamação, febre e dor. A atividade antipirética desses fármacos provavelmente está relacionada com a redução dos níveis de PGE_2, particularmente na região do cérebro que circunda o hipotálamo. *Apesar dos benefícios oferecidos pelos AINE atuais, esses fármacos suprimem apenas os sinais da resposta inflamatória subjacente*.

Foram desenvolvidos inúmeros AINE nesse último século, e a maioria consiste em derivados de ácido carboxílico policíclico. Com exceção da aspirina, todos os AINE atuam como inibidores competitivos e reversíveis da ciclooxigenase. Esses fármacos bloqueiam o canal hidrofóbico da ciclooxigenase ao qual se liga o substrato ácido araquidônico, impedindo assim o acesso do ácido araquidônico ao sítio ativo da enzima. Os AINE tradicionais inibem tanto a COX-1 quanto a COX-2 em diferentes graus. Devido à inibição da COX-1, o tratamento a longo prazo com AINE apresenta muitos efeitos deletérios. As funções citoprotetoras dos produtos eicosanóides da COX-1 são eliminadas, levando a um espectro de **gastropatia induzida por AINE**, incluindo dispepsia, gastrotoxicidade, lesão e hemorragia subepiteliais, erosão da mucosa gástrica, ulceração franca e necrose da mucosa gástrica. (Como no caso da Sra. D, os pacientes com hemorragia gástrica apresentam sangramento no estômago, onde a digestão da hemoglobina produz

um material que, quando regurgitado, apresenta a cor e a consistência da borra de café.) A regulação do fluxo sangüíneo para os rins também é afetada, diminuindo a TFG e causando potencialmente isquemia renal, necrose papilar, nefrite intersticial e insuficiência renal. Os estudos epidemiológicos sugerem que 20 a 30% das internações de pacientes com mais de 60 anos de idade devem-se a complicações do uso de AINE.

A funcionalidade do ácido orgânico dos AINE confere importantes propriedades farmacocinéticas a esses agentes, incluindo absorção quase completa pelo intestino, ligação à albumina plasmática, acúmulo das células que se encontram no local de inflamação e excreção renal eficiente. Os AINE podem ser divididos em duas classes: de meia-vida curta (<6 horas) e de meia-vida longa (>10 horas). Os AINE com meias-vidas de eliminação longas incluem o **naproxeno**, os **salicilatos**, o **piroxicam** e a **fenilbutazona**.

A classificação clínica dos AINE baseia-se na estrutura de um componente-chave em cada subclasse de fármacos (Fig. 41.8). A discussão que se segue categoriza os AINE por classe química; as descrições de cada fármaco são seguidas de uma discussão da escolha de determinado AINE para uma situação clínica específica.

Fig. 41.8 Classes estruturais de AINE. Os AINE são moléculas geralmente hidrofóbicas, cuja maioria apresenta um grupo ácido carboxílico. Os AINE são categorizados por classes, dependendo da presença de um ou mais dos componentes-chave na sua estrutura. O componente comum a membros de cada classe está indicado por um boxe. A estrutura ajuda a determinar as propriedades farmacocinéticas de cada AINE. Observe que o acetaminofeno não é realmente um AINE, visto que possui apenas propriedades antiinflamatórias fracas; esse fármaco é incluído aqui visto que, a exemplo dos AINE, é comumente utilizado pelos seus efeitos analgésicos e antipiréticos.

Salicilatos

Os salicilatos incluem a **aspirina** (ácido acetilsalicílico) e seus derivados. A aspirina, que é o mais antigo dos AINE, é amplamente utilizada no tratamento da dor leve a moderada, cefaléia, mialgia e artralgia. *Ao contrário de outros AINE, a aspirina atua de modo irreversível, acetilando o resíduo serina do sítio ativo da COX-1 e da COX-2*. A acetilação da COX-1 destrói a atividade de ciclooxigenase da enzima, impedindo a formação de prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclinas derivados da COX-1. Os salicilatos (juntamente com a indometacina, o piroxicam e o ibuprofeno) também podem inibir o surto oxidativo dos neutrófilos ao reduzir a atividade da NADPH oxidase.

A aspirina, em baixas doses, diariamente é utilizada como agente antitrombogênico para profilaxia e manejo do infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral pós-evento. Convém lembrar que a aspirina é antitrombogênica, devido à inibição irreversível da COX, que impede a biossíntese de TxA_2 pelas plaquetas. Dentro de 1 hora após a administração oral de aspirina, ocorre destruição irreversível da atividade COX-1 nas plaquetas. As plaquetas, que carecem de núcleo, são incapazes de sintetizar novas proteínas. Em conseqüência, a COX-1 irreversivelmente acetilada não pode ser substituída por proteínas recém-sintetizadas, e essas plaquetas são inibidas de modo irreversível durante o seu tempo de sobrevida (cerca de 10 dias). Embora a aspirina também iniba de modo irreversível a COX-1 e a COX-2 das células endoteliais vasculares, a célula endotelial tem a capacidade de sintetizar nova proteína COX e, portanto, pode rapidamente reiniciar a síntese de PGI_2. *A administração de uma dose única de aspirina diminui por vários dias a quantidade de tromboxano passível de ser gerado, desviando o equilíbrio TxA_2-PGI_2 vascular para uma vasodilatação mediada por PGI_2, inibição plaquetária e antitrombogênese*.

A inibição da COX-2 mediada pela aspirina impede a geração de prostaglandinas. Ao contrário da COX-1, que é totalmente inativada, a COX-2 modificada pela aspirina retém parte de sua atividade catalítica e pode formar um novo produto, o 15-(R)-HETE, a partir do ácido araquidônico. Por analogia com a síntese normal de lipoxinas (Fig. 41.6), a 5-LOX converte então o 15-(R)-HETE em 15-epi-lipoxinas, que são estereoisômeros (epímeros na posição do carbono 15) relativamente estáveis de lipoxinas, coletivamente denominados **lipoxinas desencadeadas pela aspirina** (**ATL**, *aspirin-triggered lipoxins*). *As 15-epi-lipoxinas imitam as funções das lipoxinas como agentes antiinflamatórios*. As 15-epi-lipoxinas podem representar o mecanismo endógeno de antiinflamação, e acredita-se que a sua produção possa mediar, pelo menos em parte, os efeitos antiinflamatórios da aspirina. O desenvolvimento de análogos das 15-epi-lipoxinas poderia levar a agentes antiinflamatórios desprovidos dos efeitos adversos associados à inibição da COX-1.

A aspirina é, em geral, bem tolerada. Suas principais toxicidades consistem em gastropatia e nefropatia, que são compartilhadas por todos os AINE. A terapia a longo prazo com aspirina pode resultar em ulceração e hemorragia gastrintestinais, nefrotoxicidade e lesão hepática. Duas toxicidades singulares são a **hiper-reatividade das vias aéreas induzida pela aspirina** em indivíduos asmáticos (a denominada *asma sensível à aspirina*) e a **síndrome de Reye**. A prevalência da sensibilidade à aspirina em pacientes com asma é estimada em cerca de 10%. Nesses pacientes, a exposição à aspirina resulta em congestão ocular e nasal, juntamente com obstrução grave das vias aéreas. Os pacientes sensíveis à aspirina também mostram-se reativos a outros AINE, incluindo indometacina, naproxeno, ibuprofeno, mefenamato e fenilbutazona. Nos indivíduos asmáticos, uma possível etiologia da sensibilidade à aspirina/AINE consiste no fato de que a exposição a esses fármacos leva a níveis aumentados de leucotrienos, que estão implicados na patogenia da asma (ver Fig. 41.1).

A síndrome de Reye é uma afecção caracterizada por encefalopatia hepática e esteatose hepática em crianças de pouca idade. A terapia com aspirina durante o curso de uma infecção viral febril tem sido implicada como etiologia potencial da lesão hepática. Embora não se tenha definitivamente estabelecido qualquer relação causal entre o uso de aspirina e a síndrome de Reye, a aspirina geralmente não é administrada a crianças, devido ao temor da síndrome de Reye. O acetaminofeno é amplamente utilizado em lugar da aspirina para crianças.

Derivados do Ácido Propiônico

Os AINE derivados do ácido propiônico incluem o **ibuprofeno**, o **naproxeno**, o **cetoprofeno** e o **flurbiprofeno**. O ibuprofeno é um analgésico relativamente potente, utilizado no tratamento da artrite reumatóide (como no caso da Sra. D, para alívio da dor intermitente), osteoartrite, espondilite anquilosante, gota e dismenorréia primária. O naproxeno, que possui meia-vida plasmática longa, é 20 vezes mais potente do que a aspirina, inibe diretamente a função dos leucócitos e provoca efeitos adversos gastrintestinais menos graves do que a aspirina.

Derivados do Ácido Acético

Os AINE derivados do ácido acético incluem os ácidos indolacéticos — **indometacina**, **sulindaco** e **etodolaco** — e os ácidos fenilacéticos, **diclofenaco** e **cetorolaco** (um derivado do ácido fenilacético substituído). Além de inibir a ciclooxigenase, muitos dos AINE derivados do ácido acético promovem a incorporação do ácido araquidônico não-esterificado em triglicerídios, reduzindo, assim, a disponibilidade do substrato para a ação da ciclooxigenase e lipoxigenase. A indometacina é um inibidor direto da motilidade dos neutrófilos, porém não é tolerada pelos pacientes, assim como o ibuprofeno. O diclofenaco é um antiinflamatório mais potente do que a indometacina e o naproxeno. O diclofenaco também diminui as concentrações intracelulares de ácido araquidônico ao alterar o transporte celular dos ácidos graxos; esse fármaco é amplamente utilizado no tratamento da dor associada a cálculos renais. O cetorolaco é primariamente empregado pelas suas propriedades analgésicas fortes, particularmente para pacientes no pós-operatório.

Os AINE derivados do ácido acético são principalmente utilizados para aliviar os sintomas no tratamento a longo prazo da artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite anquilosante e outros distúrbios musculoesqueléticos. O uso de AINE derivados do ácido acético provoca ulceração gastrintestinal e, raramente, hepatite e icterícia. A indometacina também possui aplicação específica para promover o fechamento do canal arterial persistente em recém-nascidos ao inibir os eicosanóides vasodilatadores PGE_2 e PGI_2.

Derivados do Oxicam

O **piroxicam** é tão eficaz quanto a aspirina, o naproxeno e o ibuprofeno no tratamento da artrite reumatóide e osteoartrite, mas pode ser mais bem tolerado. O piroxicam exerce efeitos adicionais na modulação da função dos neutrófilos, inibindo a colagenase, a proteoglicanase e o surto oxidativo. Em virtude de sua meia-vida extremamente longa, o piroxicam pode ser administrado uma vez ao dia. A exemplo de outros AINE, o piroxicam exibe efeitos adversos gastrintestinais, como ulceração, e prolonga o tempo de sangramento, devido a seu efeito antiplaquetário.

Derivados do Fenamato

Os dois AINE derivados do fenamato são o **mefenamato** e o **meclofenamato**. Ambos inibem as ciclooxigenases, mas também antagonizam em vários graus os receptores de prostanóides. Como os fenamatos possuem menos atividade antiinflamatória e são mais tóxicos do que a aspirina, existe pouca vantagem no seu uso. O mefenamato é apenas utilizado para a dismenorréia primária, enquanto o meclofenamato é utilizado no tratamento da artrite reumatóide e osteoartrite.

Cetonas

A **nabumetona** é um profármaco cetona que é oxidado *in vivo* à forma ácida ativa. Em comparação com outros AINE não-seletivos, a nabumetona possui atividade preferencial contra a COX-2. A incidência de efeitos adversos gastrintestinais é relativamente baixa, embora seja freqüentemente relatada a ocorrência de cefaléia e tonteira.

Acetaminofeno

O **acetaminofeno**, apesar de ser algumas vezes classificado com os AINE, não é tecnicamente um AINE: *embora o acetaminofeno exerça efeitos analgésicos e antipiréticos semelhantes aos da aspirina, o efeito antiinflamatório do acetaminofeno é insignificante, devido à inibição fraca das ciclooxigenases*. Todavia, o tratamento com acetaminofeno pode ser valioso em certos pacientes, como as crianças, que correm risco relacionado aos efeitos adversos da aspirina. A hepatotoxicidade constitui o efeito adverso mais importante do acetaminofeno. A modificação do acetaminofeno por enzimas hepáticas do citocromo P450 produz uma molécula reativa, que normalmente é destoxificada por conjugação com glutationa. Uma *overdose* de acetaminofeno pode sobrepujar as reservas de glutationa, resultando em lesão celular e oxidativa e, nos casos graves, em necrose hepática aguda (ver Cap. 5).

Seleção do AINE Apropriado

Os efeitos antiinflamatórios, analgésicos e antipiréticos dos AINE parecem variar entre os numerosos agentes que compõem essa classe. Todavia, apesar das diferenças observadas na química, seletividade tecidual, seletividade enzimática, farmacocinética e farmacodinâmica, as diferenças na sua eficácia podem não ser clinicamente significativas. De modo global, o fundamento lógico e a escolha do AINE não fazem, em geral, uma con-

siderável diferença no tratamento da artrite reumatóide ou da osteoartrite. Entretanto, a terapia bem-sucedida com AINE continua sendo considerada mais uma arte do que uma ciência, e o tratamento para cada paciente deve ser orientado para obter os efeitos antiinflamatórios, analgésicos e antipiréticos desejados, minimizando, ao mesmo tempo, os efeitos adversos. É possível reduzir os efeitos adversos gástricos da terapia a longo prazo com AINE com a co-administração de antagonistas dos receptores H2 ou inibidores da bomba de prótons (consultar o Cap. 45).

Inibidores da COX-2

Devido aos efeitos adversos gastrintestinais algumas vezes graves associados à terapia prolongada com AINE, que se acredita sejam causados pela inibição da COX-1, foram desenvolvidas estratégias recentes para inibição das vias da ciclooxigenase, enfocando a inibição seletiva da COX-2. Essa abordagem tem a vantagem teórica de inibir os mediadores químicos responsáveis pela inflamação, enquanto mantém os efeitos citoprotetores dos produtos da atividade da COX-1.

Inibidores Seletivos da COX-2

Embora a COX-2 só tenha sido identificada na década de 1990, pesquisas intensas levaram prontamente ao desenvolvimento de inibidores seletivos da COX-2 para uso clínico. *Em comparação com a COX-1, a COX-2 possui um canal hidrofóbico maior através do qual o substrato (ácido araquidônico) penetra no sítio ativo.* Diferenças estruturais sutis existentes entre a COX-2 e a COX-1 permitiram o desenvolvimento de fármacos que atuam preferencialmente sobre a COX-2.

Os inibidores seletivos da COX-2 — **celecoxibe**, **rofecoxibe**, **valdecoxibe** e **meloxicam** (Fig. 41.9) — são derivados do ácido sulfônico, com seletividade 100 vezes maior para a COX-2 do que para a COX-1. A inibição relativa das duas isozimas da ciclooxigenase em qualquer tecido também é uma função do metabolismo do fármaco, da farmacocinética e, possivelmente, de polimorfismos da enzima. Os inibidores seletivos da COX-2 possuem propriedades antiinflamatórias, antipiréticas e analgésicas semelhantes aos AINE tradicionais, porém não compartilham as ações antiplaquetárias dos inibidores da COX-1. Em relação a outros AINE, o perfil de segurança dos inibidores seletivos da COX-2 é incerto. No momento atual, apenas o celecoxibe foi aprovado para uso. Recentemente, o rofecoxibe foi retirado do mercado, devido a um aumento da trombogenicidade com o seu uso prolongado. Observe que a Sra. D aproveitou-se da melhor segurança gastrintestinal dos inibidores seletivos da COX-2 quando o ibuprofeno foi substituído por um inibidor da COX-2, em parte devido a evidências sintomáticas e endoscópicas de gastropatia induzida por AINE. Entretanto, os perfis de segurança a longo prazo dos inibidores da COX-2 constituem um assunto questionável, e existe a preocupação de que esses fármacos — em particular, o rofecoxibe — tenham efeitos deletérios sobre os sistemas cardiovascular e renal ao induzir hipertensão, insuficiência renal e insuficiência cardíaca. O aumento da trombogenicidade que se manifesta com o seu uso clínico pode ser devido à inibição prolongada da COX-2 vascular no interior das células endoteliais, resultando em diminuição da formação de PGI_2. Além disso, a inibição da COX-2 pode gerar problemas na cicatrização de feridas, angiogênese e resolução da inflamação. Os inibidores seletivos da COX-2 são de custo muito mais elevado do que doses equivalentes de muitos AINE, particularmente aspirina e indometacina.

Celecoxibe

Rofecoxibe

Meloxicam

Valdecoxibe

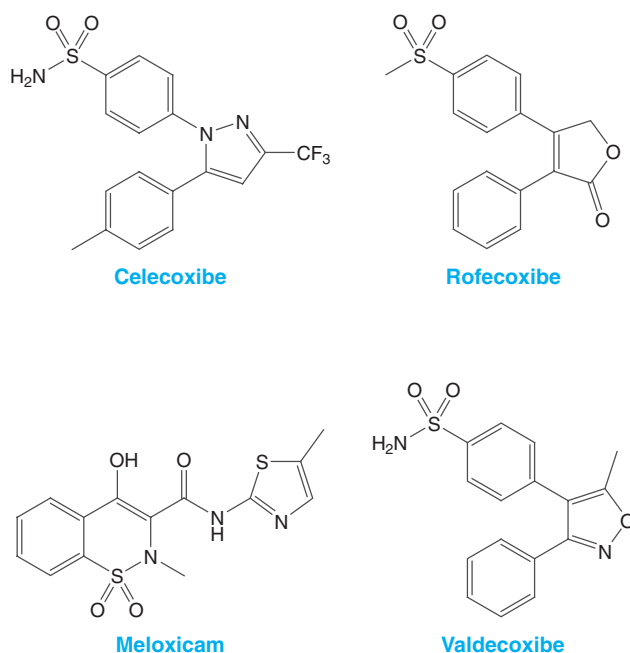



Fig. 41.9 Inibidores seletivos da COX-2. Os inibidores seletivos da COX-2 são derivados hidrofóbicos do ácido sulfônico. A exemplo dos AINE tradicionais, essas moléculas bloqueiam o canal hidrofóbico que leva ao sítio ativo da ciclooxigenase, com conseqüente inibição da enzima. Observe que os inibidores seletivos da COX-2 são, em geral, moléculas maiores do que os AINE. Esses fármacos inibem preferencialmente a COX-2 em comparação com a COX-1, visto que o canal hidrofóbico da COX-2 é maior que o da COX-1. (Isto é, os inibidores seletivos da COX-2 são muito volumosos para ter acesso ao canal hidrofóbico menor da enzima COX-1.) Os inibidores seletivos da COX-2 exibem uma seletividade aproximadamente 100 vezes maior para a COX-2 do que para a COX-1.

O celecoxibe continua sendo o inibidor seletivo da COX-2 atualmente aprovado para uso na osteoartrite, artrite reumatóide, dor aguda em adultos e dismenorréia primária. Esse fármaco também foi aprovado para reduzir o número de pólipos colorretais adenomatosos em indivíduos com **polipose adenomatosa familiar**. O celecoxibe diminui a atividade do receptor δ ativado pelo proliferador peroxissômico (PPARδ), um fator de transcrição que sofre heterodimerização com os fatores de transcrição RXR envolvidos na regulação do crescimento. Ainda não foi esclarecido se os inibidores da COX-2 ligam-se diretamente ao PPARδ, ou se levam indiretamente à síntese de outras moléculas que inibem o PPARδ. Todavia, a inibição do PPARδ impede a sinalização através da via do PPARδ e, portanto, remove um poderoso estímulo mitogênico que poderia funcionar no desenvolvimento de câncer de cólon.

O valdecoxibe foi inicialmente aprovado para tratamento da osteoartrite, artrite reumatóide e dismenorréia primária. O rofecoxibe foi aprovado para a osteoartrite, a dor aguda em adultos e a dismenorréia primária. O meloxicam só foi aprovado para a osteoartrite.

Esperava-se que os inibidores da COX-2 de segunda geração em desenvolvimento — como o parecoxibe (um profármaco do valdecoxibe), o etoricoxibe e o lumiracoxibe — pudessem demonstrar um aumento de seletividade para a COX-2 em relação à COX-1 e não tivessem os efeitos cardiovasculares adversos dos inibidores da COX-2 disponíveis. Entretanto, é necessário um maior desenvolvimento clínico dessa classe de fármacos.

Glicocorticóides

A prednisona e outros glicocorticóides inibem a ação da COX-2 e a formação de prostaglandinas através de vários mecanismos: (1) reprimem o gene da COX-2 e a expressão da enzima; (2) reprimem a expressão de citocinas que ativam a COX-2; e (3) limitam o reservatório disponível de substrato da COX-2 (ácido araquidônico) através de bloqueio indireto da fosfolipase A_2. Os glicocorticóides também estimulam as vias antiinflamatórias endógenas. Todos esses mecanismos em conjunto criam um poderoso efeito antiinflamatório. Devido a essa supressão profunda e global das respostas imunes e inflamatórias, os glicocorticóides estão indicados para o tratamento de diversos distúrbios auto-imunes (ver Cap. 44).

Inibidores das Citocinas

As citocinas proinflamatórias, TNF-α e IL-1, intensificam a produção de prostaglandinas e supra-regulam a COX-2. As novas tecnologias moleculares propiciaram a capacidade de inibir a ação dessas enzimas e, portanto, de inibir o processo pelo qual um estímulo lesivo ativa a COX-2 e desencadeia a resposta inflamatória. Três antagonistas do TNF-α, o **etanercepte**, o **infliximab** e o **adalimumab**, são atualmente utilizados no tratamento da artrite reumatóide. O etanercepte consiste no domínio extracelular do receptor de TNF-α acoplado à IgG1 humana; o infliximab é um anticorpo monoclonal murino humanizado, dirigido contra o TNF-α; e o adalimumab é um anticorpo IgG1 monoclonal totalmente humanizado, dirigido contra o IgG1. Esses fármacos, que têm poucos efeitos adversos, interrompem a destruição articular e a erosão óssea, diminuem a dor, melhoram as articulações edematosas hipersensíveis e limitam a progressão global da doença na artrite reumatóide. Esses fármacos também foram aprovados para uso em uma variedade de outras doenças auto-imunes (ver Cap. 44). As lipoxinas, as ATL e os análogos estáveis de lipoxina também bloqueiam as ações do TNF-α, representando uma nova abordagem potencial de tratamento (ver adiante).

A **anacinra** é uma forma recombinante do receptor de IL-1 humano produzida em *E. coli*. Esse fármaco foi aprovado para uso na artrite reumatóide. Outros antagonistas da IL-1 estão sendo desenvolvidos para uso em doenças inflamatórias e auto-imunes. Para informações mais detalhadas sobre esses agentes, consultar o Cap. 44.

COMPOSTOS MIMÉTICOS DOS RECEPTORES DE PROSTANÓIDES

Várias aplicações interessantes de agonistas dos receptores de prostanóides estão listadas no Resumo Farmacológico, no final deste capítulo.

ANTAGONISTAS DO TROMBOXANO

Tanto os antagonistas dos receptores de TxA_2 quanto os inibidores da tromboxano sintase podem constituir agentes extremamente poderosos e seletivos, capazes de inibir a atividade plaquetária e proteger o organismo contra trombose e doença vascular. Teoricamente, esses antagonistas do tromboxano poderiam servir como "super"-inibidores plaquetários no manejo de pacientes com doença cardiovascular. Além disso, pode-se esperar que os antagonistas dos receptores de TxA_2, ao contrário da aspirina, possam bloquear a ação vasoconstritora dos isoprostanos. Compostos como o **dazoxibeno** e o **pirmagrel** inibem a tromboxano sintase, enquanto o **ridogrel** é um antagonista do receptor de TxA_2. Todavia, esses antagonistas do tromboxano ainda não têm utilidade clínica, visto que o benefício clínico desses fármacos não é significativamente maior que o da aspirina, que é muito mais barata.

INIBIÇÃO DOS LEUCOTRIENOS

Inibição da Lipoxigenase

A inibição da 5-lipoxigenase pode representar uma importante modalidade terapêutica em doenças que envolvem uma fisiopatologia mediada pelos leucotrienos, incluindo a asma, a doença intestinal inflamatória e a artrite reumatóide. A inibição da lipoxigenase constitui uma abordagem terapêutica interessante nessas doenças, visto que os leucotrienos são potentes mediadores de ação local.

Diversas estratégias são possíveis para o planejamento de inibidores da lipoxigenase, com base na estrutura, na função e no mecanismo das enzimas lipoxigenases. Foram desenvolvidos inibidores suicidas da lipoxigenase (p. ex., derivados do ácido araquidônico com ligações triplas em lugar de ligações duplas) que se ligam de forma covalente ao sítio ativo, tornando-o inativo. Todavia, esses inibidores não estão disponíveis para uso clínico. Agentes eliminadores de radicais, como catecóis, hidroxitolueno butilado (BHT) e α-tocoferol, retêm os radicais intermediários na reação da lipoxigenase e, dessa maneira, impedem o funcionamento da enzima; todavia, esses compostos inespecíficos não podem ser utilizados clinicamente para a inibição da lipoxigenase.

Pode-se esperar que agentes que comprometem ou que alteram a capacidade da lipoxigenase de utilizar adequadamente o ferro não-hêmico inibam a atividade da enzima. O único inibidor da lipoxigenase de uso clínico é o **zileuton** (Fig. 41.10A), um derivado benzotiofeno da N-hidroxiuréia que inibe a 5-LOX através da quelação de seu ferro não-hêmico. Na asma, o zileuton induz broncodilatação, melhora os sintomas e produz uma melhora duradoura nas provas de função pulmonar. O zileuton mostra-se efetivo no tratamento da asma induzida por frio, fármacos e alérgenos. Todavia, em virtude de sua baixa biodisponibilidade, baixa potência e efeitos adversos significativos, como hepatotoxicidade, o zileuton não é tão amplamente utilizado quanto outros agentes antileucotrienos no tratamento da asma (ver adiante).

Inibição da Proteína de Ativação da 5-Lipoxigenase (FLAP)

A interferência na função da FLAP poderia representar uma abordagem para a inibição seletiva da atividade da 5-LOX e função dos leucotrienos. Convém lembrar que a 5-LOX é ativada após translocação da enzima para a membrana nuclear e atracagem com a FLAP; a FLAP liga-se também ao ácido araquidônico liberado pela fosfolipase A_2 e o desloca para o sítio ativo da 5-LOX. Foram desenvolvidos inibidores da FLAP que impedem e revertem a ligação da LOX à FLAP e bloqueiam o sítio de ligação do ácido araquidônico. Entretanto, no momento atual, não se dispõe de nenhum inibidor da FLAP para uso clínico.

Inibidores da Síntese de Leucotrienos

Além do zileuton, não se dispõe de nenhum inibidor específico das enzimas envolvidas na síntese de leucotrienos para uso

A

Zileuton

B

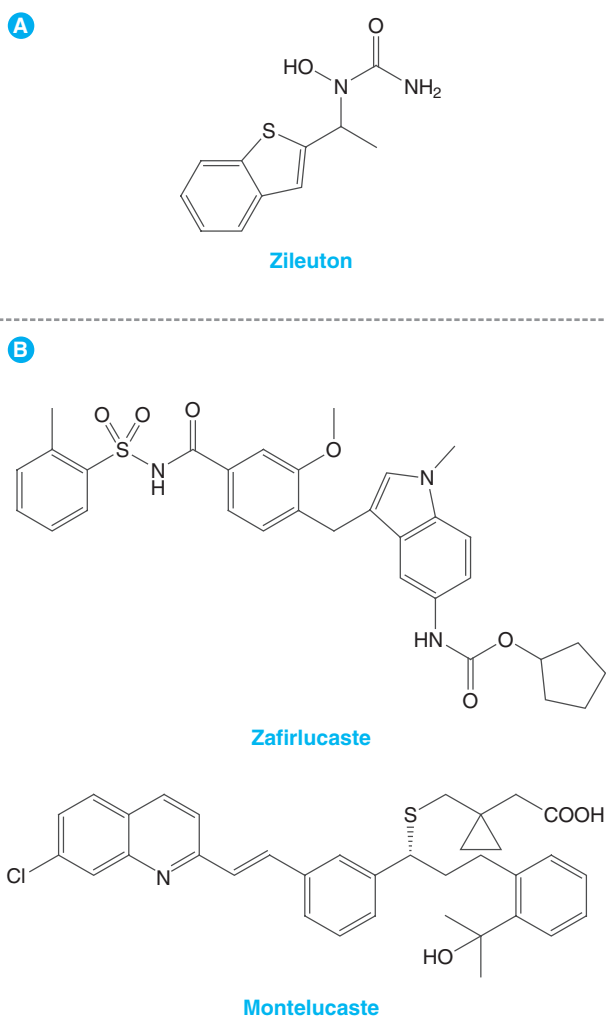
Zafirlucaste

Montelucaste

Fig. 41.10 Inibidores da via dos leucotrienos. A. O zileuton é um inibidor da 5-lipoxigenase e bloqueia a biossíntese de leucotrienos a partir do ácido araquidônico. **B.** O zafirlucaste e o montelucaste são antagonistas dos receptores do leucotrieno. Todos os três fármacos foram originalmente aprovados para a prevenção e o tratamento crônico da asma tanto em adultos quanto em crianças. Todavia, nenhum desses fármacos é efetivo no tratamento das crises agudas de asma.

clínico. Na atualidade, estão sendo desenvolvidos inibidores específicos da LTA_4 hidrolase, que bloqueiam a biossíntese de LTB_4. A **adenosina**, que atua através de seus receptores nos neutrófilos, inibe a biossíntese de LTB_4 ao regular a liberação do ácido araquidônico e, possivelmente, ao interferir no influxo de cálcio. Além disso, acredita-se que a adenosina desempenhe um papel de limitar a lesão celular e tecidual durante a inflamação. A elevada renovação celular que ocorre nos locais de inflamação gera concentrações locais elevadas de adenosina, que podem diminuir a biossíntese de LTB_4 e reduzir o recrutamento e a ativação dos leucócitos. Pode-se considerar o desenvolvimento de agonistas dos receptores de adenosina como agentes farmacológicos no controle da inflamação.

Antagonistas dos Receptores de Leucotrienos

O antagonismo dos receptores de leucotrienos representa um mecanismo baseado em receptores que visa inibir a broncoconstrição e os efeitos nos músculos lisos mediados pelos leucotrienos. Os antagonistas dos receptores de cisteinil leucotrienos (CysLT1) mostram-se efetivos contra asma induzida por alérgenos, exercício, exposição ao frio ou aspirina. Esses agentes melhoram significativamente o tônus brônquico, as provas de função pulmonar e os sintomas da asma. O **montelucaste** e o **zafirlucaste** (Fig. 41.10B) constituem os antagonistas dos receptores de cisteinil leucotrienos atualmente disponíveis, cuja aplicação clínica principal consiste no tratamento da asma.

Estão sendo desenvolvidos antagonistas mais potentes do CysLT1, incluindo pobilucaste, tomelucaste e verlucaste. As futuras pesquisas provavelmente irão elucidar subtipos de receptores de cisteinil leucotrienos e suas respectivas distribuições nos tecidos, podendo oferecer a possibilidade de antagonismo dirigido para tecidos específicos e aplicação desses antagonistas teciduais seletivos a outras afecções, como artrite reumatóide, doença intestinal inflamatória e vários distúrbios alérgicos.

LIPOXINAS, LIPOXINAS DESENCADEADAS PELA ASPIRINA (ATL) E ANÁLOGOS ESTÁVEIS DE LIPOXINA

As lipoxinas e as ATL oferecem a possibilidade de antagonizar as ações inflamatórias dos leucotrienos e outros mediadores inflamatórios, além de promover a resolução da inflamação. Os análogos desses compostos representam uma nova abordagem de tratamento, visto que se trata de agonistas das vias endógenas de antiinflamação e pró-resolução, mais do que inibidores enzimáticos diretos ou antagonistas de receptores. Como as lipoxinas são reguladores endógenos, espera-se que tenham ações seletivas, com poucos efeitos adversos. Na atualidade, estão sendo desenvolvidos análogos estáveis de lipoxinas e ATL, e os análogos estáveis de lipoxina de segunda geração demonstraram ter eficácia, aumentando a resolução dos surtos recorrentes de inflamação aguda em modelos de inflamação cutânea e inflamação gastrintestinal. Essa nova abordagem para o tratamento da inflamação ainda precisa ser estabelecida em estudos clínicos em seres humanos.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Os eicosanóides são mediadores críticos da homeostasia e de numerosos processos fisiopatológicos, particularmente aqueles envolvidos na defesa do hospedeiro e na inflamação. O ácido araquidônico, que é o principal substrato, é convertido em prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina, leucotrienos, lipoxinas, isoprostanos e ácidos epoxieicosatetraenóicos. As prostaglandinas desempenham diversos papéis na regulação do tônus vascular, na regulação gastrintestinal, na fisiologia uterina, na analgesia e na inflamação. As prostaciclinas e os tromboxanos controlam de modo coordenado o tônus vascular, a ativação das plaquetas e a trombogênese. Os leucotrienos (LTC_4, LTD_4) constituem os principais mediadores da broncoconstrição e da hiperatividade das vias aéreas; o LTB_4 é o principal ativador da quimiotaxia e infiltração dos leucócitos. As lipoxinas antagonizam os efeitos dos leucotrienos e reduzem a extensão da inflamação, além de ativar as vias de resolução.

As intervenções farmacológicas em numerosos pontos críticos dessas vias mostram-se úteis para limitar as seqüelas da inflamação. Os glicocorticóides inibem diversas etapas na geração dos eicosanóides, incluindo a etapa que determina a velocidade, envolvendo a fosfolipase A_2. Entretanto, o uso crônico de glicocorticóides está associado a numerosos efeitos adversos graves, incluindo osteoporose, consunção muscular e anormalidade do metabolismo dos carboidratos. Os inibidores da ciclooxigenase bloqueiam a primeira etapa da síntese de

prostanóides e impedem a geração de mediadores prostanóides da inflamação. Os inibidores da lipoxigenase, os inibidores da FLAP, os inibidores da síntese de leucotrienos e os antagonistas dos receptores de leucotrienos impedem a sinalização dos leucotrienos, limitando, assim, a inflamação e seus efeitos deletérios. Os esforços no futuro desenvolvimento de fármacos deverão permitir a atuação seletiva nas vias dos eicosanóides envolvidas em muitas afecções clínicas.

■ *Leituras Sugeridas*

Brink C, Dahlen SE, Drazen J, et al. International Union of Pharmacology XXXVII. Nomenclature for leukotriene and lipoxin receptors. *Pharmacol Rev* 2003;55:195–227. (*Relatório de consenso internacional sobre receptores eicosanóides e seus antagonistas*.)

Gilroy DW, Perretti M. Aspirin and steroids: new mechanistic findings and avenues for drug discovery. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:1–7. (*Revisão das ações antiinflamatórias das lipoxinas deflagradas pelo ácido acetilsalicílico e a descoberta de anexina e compostos correlatos nas ações dos glicocorticóides*.)

Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G, et al. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke. *Nat Genet* 2004;36:233–239. (*Associação entre a enzima da via metabólica do leucotrieno e o infarto do miocárdio*.)

Ostor AJ, Hazleman BL. The murky waters of the coxibs: a review of the current state of play. *Inflammopharmacology* 2005;13: 371–380. (*Revisão da farmacologia dos coxibes e problemas relacionados com o uso prolongado de inibidores seletivos da COX-2*.)

Psaty BM, Furberg CD. COX-2 inhibitors—lessons in drug safety. *N Engl J Med* 2005;352:1133–1135. (*Revisão dos problemas associados a interrupção do uso de inibidores seletivos da COX-2*.)

Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nature Immunol* 2005;6:1191–1197. (*Avanços sobre a função das vias metabólicas dos eicosanóides e novos mediadores dos lipídios nos programas de resolução da inflamação*.)

Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97–120. (*Resumo histórico da pesquisa sobre prostaglandinas, inclusive discussão da manipulação farmacológica dessas vias*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 41 Farmacologia dos Eicosanóides

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO-ESTERÓIDES (AINE) ***Mecanismo — Inibem a ciclooxigenase-1 (COX-1) e a ciclooxigenase-2 (COX-2), diminuindo a biossíntese dos eicosanóides e, portanto, limitando a resposta inflamatória***				
Aspirina	Dor leve a moderada Cefaléia, mialgia, artralgia Profilaxia do acidente vascular cerebral e do infarto do miocárdio (efeito antiplaquetário)	*Úlcera gastrintestinal, sangramento, síndrome de Reye, exacerbação da asma, broncoespasmo, angioedema* Distúrbio gastrintestinal, tinido	Hipersensibilidade à aspirina Asma desencadeada pela aspirina Crianças e adolescentes com varicela ou sintomas gripais, devido ao risco de desenvolvimento da síndrome de Reye	O mais antigo dos AINE Amplamente utilizada no tratamento da dor leve a moderada, cefaléia, mialgia e artralgia Ao contrário de outros AINE, a aspirina atua de modo irreversível, acetilando o resíduo de serina no sítio ativo, tanto na COX-1 quanto na COX-2 A aspirina aumenta as concentrações plasmáticas de acetazolamida, resultando em toxicidade do SNC O ibuprofeno pode inibir o efeito antiplaquetário da aspirina Relatos limitados sugerem que os salicilatos podem potencializar a toxicidade do metotrexato A aspirina aumenta o risco de sangramento em pacientes anticoagulados
Ácidos propiônicos: **Ibuprofeno** **Naproxeno** **Cetoprofeno** **Flurbiprofeno** **Ácidos acéticos:** ***Indometacina*** **Sulindaco** **Etodolaco** **Diclofenaco** **Cetorolaco** ***Oxicans:*** **Piroxicam** ***Fenamatos:*** **Mefenamato** **Meclofenamato** ***Cetonas:*** **Nabumetona**	Dor leve a moderada Febre Osteoartrite, artrite reumatóide Dismenorréia Gota Fechamento do canal arterial persistente (indometacina)	*Hemorragia, ulceração e perfuração gastrintestinais; nefrotoxicidade; síndrome de Stevens-Johnson; pseudoporfiria (naproxeno)* Distúrbio gastrintestinal, tinido	Sangramento gastrintestinal ou intracraniano Defeitos da coagulação Asma, urticária ou reações de tipo alérgico após o uso de AINE, devido ao risco de reações anafiláticas graves e até mesmo fatais Insuficiência renal significativa	O naproxeno possui meia-vida mais longa, é 20 vezes mais potente e provoca menos efeitos adversos gastrintestinais do que a aspirina O cetorolaco é utilizado para analgesia em pacientes no pós-operatório O piroxicam possui meia-vida longa; dose diária única A nabumetona possui a maior seletividade para a COX-2 entre esses agentes Os fenamatos têm uso limitado; em comparação com a aspirina, os fenamatos exibem menos atividade antiinflamatória e maior toxicidade
ACETAMINOFENO ***Mecanismo — Inibidor fraco das ciclooxigenases periféricas; o efeito predominante pode consistir em inibição da ciclooxigenase-3 (COX-3) no SNC***				
Acetaminofeno	Febre Dor leve a moderada	*Hepatotoxicidade, nefrotoxicidade (rara)* Exantema, hipotermia	Hipersensibilidade do acetaminofeno	Embora o acetaminofeno possua efeitos analgésicos e antipiréticos semelhantes aos da aspirina, o efeito antiinflamatório do acetaminofeno é insignificante, devido à inibição fraca das ciclooxigenases periféricas Geralmente seguro para uso em pacientes submetidos a cirurgia e procedimentos dentários Pode inibir a isoforma COX-3 no SNC A *overdose* de acetaminofeno constitui uma importante causa de insuficiência hepática O antídoto para a *overdose* de acetaminofeno é a N-acetil cisteína

INIBIDORES SELETIVOS DA COX-2 *Mecanismo — Inibição seletiva da COX-2*				
Celecoxibe	Osteoartrite, artrite reumatóide Dismenorréia primária Dor aguda em adultos Polipose adenomatosa familiar	*Infarto do miocárdio, sangramento, ulceração e perfuração gastrintestinais; necrose papilar renal; exacerbação da asma* Distúrbio gastrintestinal, edema periférico	Hipersensibilidade às sulfonamidas Hipersensibilidade ao celecoxibe Asma, urticária ou reações de tipo alérgico após o uso de AINE, devido ao risco de reações anafiláticas graves e até mesmo fatais	Diminui a eficácia dos inibidores das ECA A incidência de gastropatia e nefropatia pode ser menor que aquela associada aos AINE Recentemente, o valdecoxibe e o rofecoxibe foram retirados do mercado, devido a um possível aumento da mortalidade cardiovascular
GLICOCORTICÓIDES *Mecanismo — Inibem a ação da COX-2 e a biossíntese de prostaglandinas através da indução de lipocortinas, ativação das vias antiinflamatórias endógenas e outros mecanismos*				
Prednisona **Prednisolona** **Metilprednisolona** **Dexametasona**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 27			
ANTAGONISTAS DAS CITOCINAS *Mecanismo — O etanercepte, o infliximab e o adalimumab inibem o TNF-alfa; a anacinra inibe a IL-1*				
Etanercepte **Infliximab** **Adalimumab**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 44			
Anacinra	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 44			
COMPOSTOS MIMÉTICOS DOS PROSTANÓIDES *Mecanismo — Agonistas dos receptores de prostanóides; ver fármaco específico*				
Alprostadil	Manutenção do canal arterial pérvio Disfunção erétil	*Insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas e defeitos de condução, coagulação intravascular disseminada (CID), distúrbios do desenvolvimento ósseo, convulsões, priapismo, apnéia no recém-nascido* Hipotensão, fibrose peniana, desconforto peniano	Anemia ou traço falciforme Leucemia, mieloma Síndrome de angústia respiratória neonatal Deformação anatômica do pênis, implante peniano, doença de Peyronie	Análogo da PGE_1 com propriedades vasodilatadoras Utilizado primariamente na manutenção do canal arterial pérvio na tetralogia de Fallot, hipertensão pulmonar de Eisenmenger e atresia da valva aórtica
Misoprostol	Efeitos citoprotetores e anti-secretores contra úlceras gástricas na terapia a longo prazo com AINE Abortifaciente com a mifepristona	*Anemia rara, arritmias cardíacas raras* Distúrbio gastrintestinal	Gravidez	Análogo da PGE_1 com propriedades vasodilatadoras Utilizado também na doença ulcerosa péptica (ver Cap. 45) Os efeitos citoprotetores são provavelmente mediados pelo aumento na produção de muco gástrico e bicarbonato; os efeitos anti-secretores são mediados através da inibição da secreção de ácido gástrico basal e noturna pelas células parietais
Carboprost	Aborto no segundo trimestre Hemorragia pós-parto	*Distonia, edema pulmonar* Distúrbio gastrintestinal com diarréia prevalente, cefaléia, parestesias, febre, hipersensibilidade das mamas	Doença inflamatória pélvica aguda Doença cardíaca, pulmonar, renal ou hepática	Análogo da $PGF_{2\alpha}$, que estimula a contração uterina para atividade abortifaciente; a atividade luteolítica controla a fertilidade

(*Continua*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 41 Farmacologia dos Eicosanóides** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
COMPOSTOS MIMÉTICOS DOS PROSTANÓIDES ***Mecanismo — Agonistas dos receptores de prostanóides; ver fármaco específico***				
Latanoprost **Bimatoprost** **Travoprost**	Hipertensão ocular Glaucoma de ângulo aberto	*Edema retiniano macular* Visão turva, hiperpigmentação das pálpebras, pigmentação da íris	Hipersensibilidade ao latanoprost, bimatoprost ou travoprost	Análogos da PGF2α com propriedades vasodilatadoras; agentes hipotensores oculares
Epoprostenol	Hipertensão pulmonar	*Taquicardia supraventricular, hemorragia, trombocitopenia* Hipotensão, exantema, distúrbio gastrintestinal, dor musculoesquelética, parestesia, ansiedade, doença semelhante à influenza	Insuficiência cardíaca com disfunção ventricular esquerda grave Uso crônico em pacientes que desenvolvem edema pulmonar	Análogo da prostaciclina, que estimula a vasodilatação da vasculatura arterial pulmonar e sistêmica; inibe também a agregação plaquetária
ANTAGONISTAS DOS TROMBOXANOS ***Mecanismo — Inibem a tromboxano sintase ou antagonizam o receptor de tromboxano; agentes em fase de investigação***				
Dazoxibeno **Pirmagrel** **Ridogrel**	O dazoxibeno e o pirmagrel inibem a tromboxano sintase, enquanto o ridogrel é um antagonista do receptor de tromboxano A_2 As vantagens desses fármacos em relação à aspirina não foram comprovadas Pouco efeito sobre a agregação plaquetária			
INIBIDORES DA LIPOXIGENASE ***Mecanismo — Inibem a 5-lipoxigenase, que catalisa a formação de leucotrienos a partir do ácido araquidônico***				
Zileuton	Asma	*Aumento das provas de função hepática* Urticária, desconforto abdominal, tonteira, insônia	Hepatopatia ativa Elevação das enzimas hepáticas	Evitar o uso concomitante de diidroergotamina, mesilatos ergolóides, ergonovina e metilergonovina, devido a um risco aumentado de ergotismo (náusea, vômitos, isquemia vasospástica)
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DE LEUCOTRIENOS ***Mecanismo — Antagonistas seletivos do receptor de cistenil leucotrienos (CysLT) tipo I***				
Montelucaste **Zafirlucaste**	Asma crônica Rinite alérgica perene (montelucaste) Rinite alérgica sazonal (montelucaste)	*Angiite granulomatosa alérgica, hepatite* Distúrbio gastrintestinal, alucinações, agitação	Hipersensibilidade ao montelucaste ou ao zafirlucaste	O montelucaste e o zafirlucaste não estão indicados para crises agudas de asma e, em geral, não são tão apropriados quanto a monoterapia para a asma Ambos os fármacos são excretados no leite materno

42

Farmacologia da Histamina

April W. Armstrong e Joseph C. Kvedar

Introdução
Caso
Fisiologia da Histamina
Síntese, Armazenamento e Liberação da Histamina
Ações da Histamina
Receptores de Histamina
Fisiopatologia
Manifestações Clínicas da Fisiopatologia da Histamina
Histamina e Anafilaxia
Classes e Agentes Farmacológicos
Anti-Histamínicos H1
Mecanismo de Ação
Classificação dos Anti-Histamínicos H1 de Primeira e de Segunda Gerações
Efeitos Farmacológicos e Usos Clínicos
Farmacocinética
Efeitos Adversos
Outros Anti-Histamínicos
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

A histamina é uma amina biogênica encontrada em numerosos tecidos. Trata-se de um autacóide — isto é, uma molécula secretada localmente para aumentar ou diminuir a atividade das células adjacentes. *A histamina é um importante mediador dos processos inflamatórios: desempenha também funções significativas na regulação da secreção de ácido gástrico e na neurotransmissão.* O conhecimento das diversas ações da histamina levou ao desenvolvimento de vários agentes farmacológicos importantes, que regulam os efeitos da histamina nos estados patológicos. Este capítulo trata das ações farmacológicas dos anti-histamínicos H1; os anti-histamínicos H2 são discutidos no Cap. 45.

■ Caso

Ellen, uma estudante de 16 anos de nível secundário, sofre de rinite alérgica. No início da primavera, ela vem apresentando rinorréia, prurido dos olhos e espirros. Para aliviar esses sintomas, ela vem fazendo uso de um anti-histamínico de venda livre, a difenidramina. Todavia, sente-se incomodada com os efeitos desagradáveis que acompanham a medicação antialérgica. Toda vez que toma esse anti-histamínico, Ellen sente-se sonolenta e com a boca seca. Decide então marcar uma consulta com o médico, que, após realizar testes para alergia, aconselha a tomar loratadina. Com essa nova medicação antialérgica, seus sintomas são aliviados, e ela não apresenta mais sonolência nem outros efeitos adversos.

QUESTÕES

- **1.** Por que Ellen desenvolve rinite sazonal?
- **2.** Por que a difenidramina alivia os sintomas de Ellen?
- **3.** Por que a difenidramina provoca sonolência?
- **4.** Por que a loratadina não causa sonolência?

FISIOLOGIA DA HISTAMINA

SÍNTESE, ARMAZENAMENTO E LIBERAÇÃO DA HISTAMINA

A histamina é sintetizada a partir do aminoácido L-histidina. A enzima **histidina descarboxilase** catalisa a descarboxilação da histidina a 2-(4-imidazolil)etilamina, comumente conhecida como **histamina** (Fig. 42.1). A síntese de histamina ocorre nos mastócitos e basófilos do sistema imune, nas células enterocromafim-símiles (ECL) da mucosa gástrica e em certos neurônios no sistema nervoso central (SNC) que utilizam a histamina como neurotransmissor. As vias oxidativas no fígado degradam rapidamente a histamina circulante a metabólitos inertes. Um importante metabólito da histamina, o ácido imidazolacético, pode ser medido na urina, e o nível desse metabólito é utilizado para estabelecer a quantidade de histamina liberada sistemicamente.

A síntese e o armazenamento da histamina podem ser divididos em dois "reservatórios": um reservatório de renovação lenta e um reservatório de renovação rápida. O **reservatório de renovação lenta** localiza-se nos mastócitos e basófilos. Nessas células inflamatórias, a histamina é armazenada em grandes grânulos, e a sua liberação envolve a desgranulação completa das células. Esse processo é denominado *reservatório de renovação lenta*, visto que são necessárias várias semanas para a reposição das reservas de histamina após a ocorrência de desgranulação. O **reservatório de renovação rápida** localiza-se nas células ECL gástricas e nos neurônios histaminérgicos do

SNC. Essas células sintetizam e liberam histamina quando esta se torna necessária para a secreção de ácido gástrico e a neurotransmissão, respectivamente. Ao contrário dos mastócitos e dos basófilos, as células ECL e os neurônios histaminérgicos não armazenam histamina. Na verdade, a síntese e a liberação de histamina nessas células dependem de estímulos fisiológicos. Por exemplo, no intestino, a histidina descarboxilase é ativada após a ingestão de alimento.

AÇÕES DA HISTAMINA

A histamina possui um amplo espectro de ações, que envolvem numerosos órgãos e sistemas orgânicos. Para compreender as funções da histamina, é conveniente considerar seus efeitos fisiológicos em cada tecido (Quadro 42.1). Esses efeitos incluem ações sobre o músculo liso, o endotélio vascular, as terminações nervosas aferentes, o coração, o trato gastrintestinal e o SNC.

As ações celulares da histamina sobre o músculo liso provocam contração de algumas fibras musculares e relaxamento de outras. A histamina causa contração do **músculo liso brônquico** nos seres humanos (embora esse efeito possa variar em outras espécies). A sensibilidade do músculo liso brônquico à histamina também varia entre indivíduos; pacientes com asma podem ser até 1.000 vezes mais sensíveis à broncoconstrição mediada pela histamina do que indivíduos não-asmáticos. Outras ações da histamina sobre o músculo liso envolvem a dilatação ou a constrição de determinados vasos sangüíneos. A histamina dilata todas as arteríolas terminais e vênulas pós-capilares. Todavia, as veias sofrem constrição com exposição à histamina. O efeito dilatador sobre o leito de vênulas pós-capilares constitui o efeito mais proeminente da histamina sobre a vasculatura. Na presença de infecção ou de lesão, a dilatação das vênulas induzida pela histamina faz com que a microvasculatura local seja ingurgitada com sangue, aumentando o acesso das células imunes que iniciam os processos de reparo na área lesada. Esse ingurgitamento explica o rubor observado nos tecidos inflamados. Embora outros músculos lisos — como os do intestino, da bexiga, da íris e do útero — sofram contração com a exposição à histamina, não se acredita que esses efeitos desempenhem um papel fisiológico ou clínico significativo.

A histamina também provoca contração das células endoteliais vasculares. *A contração das células endoteliais vasculares induzidas pela histamina provoca a separação dessas células, permitindo o escape de proteínas plasmáticas e líquido das vênulas pós-capilares, com conseqüente formação de **edema**.* Por conseguinte, a histamina é um mediador-chave das respostas locais nas áreas de lesão.

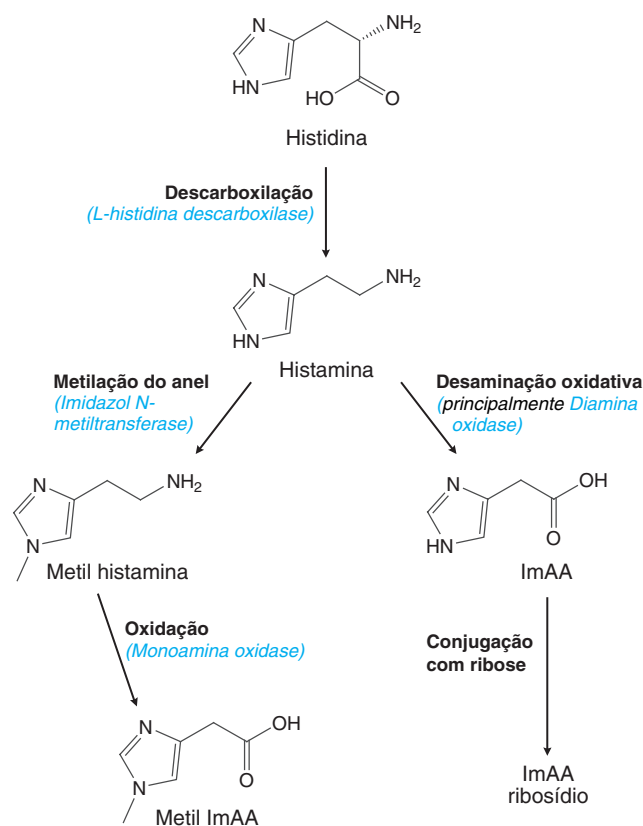



Fig. 42.1 Síntese e degradação da histamina. A histamina é sintetizada a partir da histidina, numa reação de descarboxilação catalisada pela L-histidina descarboxilase. O fígado metaboliza a histamina a subprodutos inertes. A histamina pode ser metilada no anel imidazol ou desaminada de modo oxidativo. A seguir, esses produtos de degradação podem sofrer oxidação adicional ou conjugação com ribose. A diamina oxidase é também conhecida como histaminase. ImAA, ácido imidazolacético.

QUADRO 42.1 Principais Ações Fisiológicas da Histamina

TECIDO	EFEITO DA HISTAMINA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	SUBTIPO DE RECEPTOR
Pulmões	Broncoconstrição	Sintomas semelhantes aos da asma	H1
Músculo liso vascular	Dilatação das vênulas pós-capilares Dilatação das arteríolas terminais Venoconstrição	Eritema	H1
Endotélio vascular	Contração e separação das células endoteliais	Edema, reação de pápula	H1
Nervos periféricos	Sensibilização das terminações nervosas aferentes	Prurido, dor	H1
Coração	Pequeno aumento da freqüência e contratilidade cardíacas	Insignificantes	H2
Estômago	Aumento da secreção de ácido gástrico	Doença ulcerosa péptica, pirose	H2
SNC	Neurotransmissor	Ritmos circadianos, estado de vigília	H3

SNC, sistema nervoso central.

As terminações nervosas sensitivas periféricas também respondem à histamina. As sensações de prurido e de dor resultam de uma ação despolarizante direta da histamina sobre as terminações nervosas aferentes. Esse efeito é responsável pela dor e prurido que ocorrem após uma picada de inseto, por exemplo.

As ações combinadas da histamina sobre o músculo liso vascular, as células endoteliais vasculares e as terminações nervosas são responsáveis pela resposta de **pápula e eritema** observada após a liberação de histamina na pele. A contração das células endoteliais provoca a resposta de pápula edematosa, enquanto o eritema doloroso resulta da vasodilatação e estimulação dos nervos sensitivos.

Os efeitos cardíacos da histamina consistem em pequenos aumentos na força e freqüência das contrações cardíacas. A histamina aumenta o influxo de Ca^{2+} nos miócitos cardíacos, resultando em aumento do inotropismo. O aumento da freqüência cardíaca é produzido por um aumento na taxa de despolarização de fase 4 nas células do nó sinoatrial.

O principal papel da histamina na mucosa gástrica consiste em potencializar a secreção ácida induzida pela gastrina. *A histamina é uma das três moléculas que regulam a secreção de ácido no estômago, sendo as outras duas a gastrina e a acetilcolina*. A ativação dos receptores de histamina no estômago leva a um aumento do Ca^{2+} intracelular nas células parietais e resulta em secreção aumentada de ácido clorídrico pela mucosa gástrica.

A histamina também atua como neurotransmissor no SNC. Tanto a histidina descarboxilase quanto os receptores de histamina estão expressos no hipotálamo, e os neurônios histaminérgicos do SNC possuem numerosas projeções difusas pelo cérebro e medula espinal. Embora as funções da histamina no SNC não estejam bem estabelecidas, acredita-se que a histamina seja importante na manutenção do estado de vigília e atue como supressor do apetite.

RECEPTORES DE HISTAMINA

As ações da histamina são mediadas pela sua ligação a quatro subtipos de receptores: H1, H2, H3 e H4. Todos os quatro subtipos consistem em receptores acoplados à proteína G, que atravessam sete vezes a membrana. As isoformas do receptor diferem nas vias de segundos mensageiros e na sua distribuição tecidual (Quadro 42.2).

O **receptor H1** ativa a hidrólise do fosfatidilinositol mediada pela proteína G, resultando em aumento do trifosfato de inositol (IP_3) e diacilglicerol (DAG). O IP_3 desencadeia a liberação de Ca^{2+} das reservas intracelulares, aumentando a concentração citosólica de Ca^{2+} e ativando as vias distais. O DAG ativa a proteinocinase C, resultando em fosforilação de numerosas proteínas-alvo citosólicas. Em alguns tecidos, como músculo liso brônquico, o aumento do Ca^{2+} citosólico provoca contração do músculo liso em decorrência da fosforilação da cadeia leve de miosina mediada por Ca^{2+}/calmodulina. Em outros tecidos, particularmente nos esfíncteres arteriolares pré-capilares e vênulas pós-capilares, o aumento do Ca^{2+} citosólico provoca relaxamento do músculo liso ao induzir a síntese do óxido nítrico (ver Cap. 21). A estimulação dos receptores H1 também leva à ativação do NF-κB, um fator de transcrição importante e ubíquo que promove a expressão de moléculas de adesão e citosinas pró-inflamatórias.

Os receptores H1 são expressos primariamente nas células endoteliais vasculares e nas células musculares lisas. Esses receptores medeiam reações inflamatórias e alérgicas. As respostas teciduais específicas à estimulação dos receptores H1 incluem: (1) edema, (2) broncoconstrição e (3) sensibilização das terminações nervosas aferentes primárias. Os receptores H1 também são expressos em neurônios histaminérgicos pré-sinápticos no núcleo túbero-mamilar do hipotálamo, onde atuam como auto-receptores para inibir a liberação adicional de histamina. Esses neurônios podem estar envolvidos no controle dos ritmos circadianos e no estado de vigília.

A principal função do ***receptor H2*** *consiste em mediar a secreção de ácido gástrico no estômago*. Esse subtipo de receptor é expresso nas células parietais da mucosa gástrica, onde a histamina atua de modo sinérgico com a gastrina e a acetilcolina, regulando a secreção ácida (ver Cap. 45). Os receptores H2 também são expressos nas células musculares cardíacas, em algumas células imunológicas e em certos neurônios pré-sinápticos. Os receptores H2 encontrados nas células parietais ativam uma cascata de AMP cíclico dependente da proteína G, resultando em liberação aumentada de prótons, mediada pela bomba de prótons, no líquido gástrico.

Enquanto os subtipos de receptores H1 e H2 foram bem caracterizados, os subtipos H3 e H4 e suas ações resultantes ainda constituem uma área de investigação ativa. Os **receptores H3** parecem exercer uma *inibição por retroalimentação* em certos efeitos da histamina. Os receptores H3 foram localizados em vários tipos celulares, incluindo neurônios histaminérgicos pré-sinápticos no SNC e células ECL no estômago. Nas terminações nervosas pré-sinápticas, os receptores H3 ativados suprimem a descarga neuronal e a liberação de histamina. Os receptores H3 também parecem limitar as ações histaminérgicas na mucosa gástrica e no músculo liso brônquico. Os efeitos distais da ativação dos receptores H3 são mediados através de uma diminuição no influxo de Ca^{2+}.

QUADRO 42.2 Subtipos de Receptores de Histamina

SUBTIPO DE RECEPTOR	MECANISMO DE SINALIZAÇÃO PÓS-RECEPTOR	DISTRIBUIÇÃO TECIDUAL
H1	$G_{q/11}$ → Aumento do IP_3, DAG e Ca^{2+} intracelular, ativação do NF-κB	Músculo liso, endotélio vascular, cérebro (auto-receptor)
H2	G_s → Aumento do cAMP	Células parietais gástricas, músculo cardíaco, mastócitos, cérebro
H3	$G_{i/o}$ → Diminuição do cAMP	SNC e alguns nervos periféricos
H4	$G_{i/o}$ → Diminuição do cAMP, aumento do Ca^{2+} intracelular	Células hematopoiéticas, mucosa gástrica

G, proteína G; cAMP, monofosfato de adenosina cíclica; IP_3, trifosfato de inositol; DAG, diacilglicerol; NF-κB, fator nuclear capa B; SNC, sistema nervoso central.

Os **receptores H4** são encontrados em células de origem hematopoiéticas, principalmente em mastócitos, eosinófilos e basófilos. Os receptores H4 compartilham com os receptores H3 uma homologia de 40% e ligam-se a numerosos agonistas dos receptores H3, embora com menor afinidade. O acoplamento do receptor H4 à $G_{i/o}$ leva a uma diminuição do cAMP e ativação da fosfolipase Cβ, e os eventos distais resultam em aumento do Ca^{2+} intracelular. Os receptores H4 possuem interesse particular, visto que se acredita que eles desempenham um importante papel na inflamação; foi constatado que a ativação dos receptores H4 medeia a quimiotaxia dos mastócitos induzida pela histamina, bem como a produção de leucotrieno B_4. Estão sendo desenvolvidos antagonistas dos receptores H4 para o tratamento de doenças inflamatórias que envolvem mastócitos e eosinófilos.

FISIOPATOLOGIA

A histamina é um mediador essencial das respostas imunes e inflamatórias. A histamina desempenha papel proeminente na **reação de hipersensibilidade mediada por IgE**, também conhecida como **reação alérgica**. Numa reação alérgica localizada, um alérgeno (antígeno) penetra inicialmente numa superfície epitelial (por exemplo, pele, mucosa nasal). O alérgeno também pode ser transportado sistemicamente, como no caso de uma resposta alérgica à penicilina. Com a ajuda das células T auxiliares (T_H), o alérgeno estimula os linfócitos B a produzirem anticorpos IgE, que são específicos contra este alérgeno. A seguir, a IgE liga-se a receptores Fc sobre os mastócitos e os basófilos, em um processo conhecido como *sensibilização*. Uma vez "sensibilizadas" com anticorpos IgE, essas células imunes são capazes de detectar e de responder rapidamente a uma exposição subseqüente a um mesmo alérgeno. Caso haja reexposição, o alérgeno liga-se e estabelece uma ligação cruzada dos complexos IgE/receptor Fc, desencadeando a desgranulação da célula (Fig. 42.2).

A histamina liberada pelos mastócitos e basófilos liga-se a receptores H1 sobre as células musculares lisas vasculares e as células endoteliais vasculares. A ativação desses receptores aumenta o fluxo sangüíneo local e a permeabilidade vascular. Esse processo completa o estágio inicial da resposta inflamatória. A inflamação prolongada requer a atividade de outras células imunes. A vasodilatação local induzida pela histamina propicia um maior acesso dessas células imunes à área lesada, enquanto o aumento da permeabilidade vascular facilita o movimento das células imunes para o tecido.

A desgranulação dos mastócitos também pode ocorrer como resposta à lesão tecidual local, na ausência de uma resposta imune humoral. Por exemplo, o traumatismo ou a ocorrência de lesão química podem romper fisicamente a membrana dos

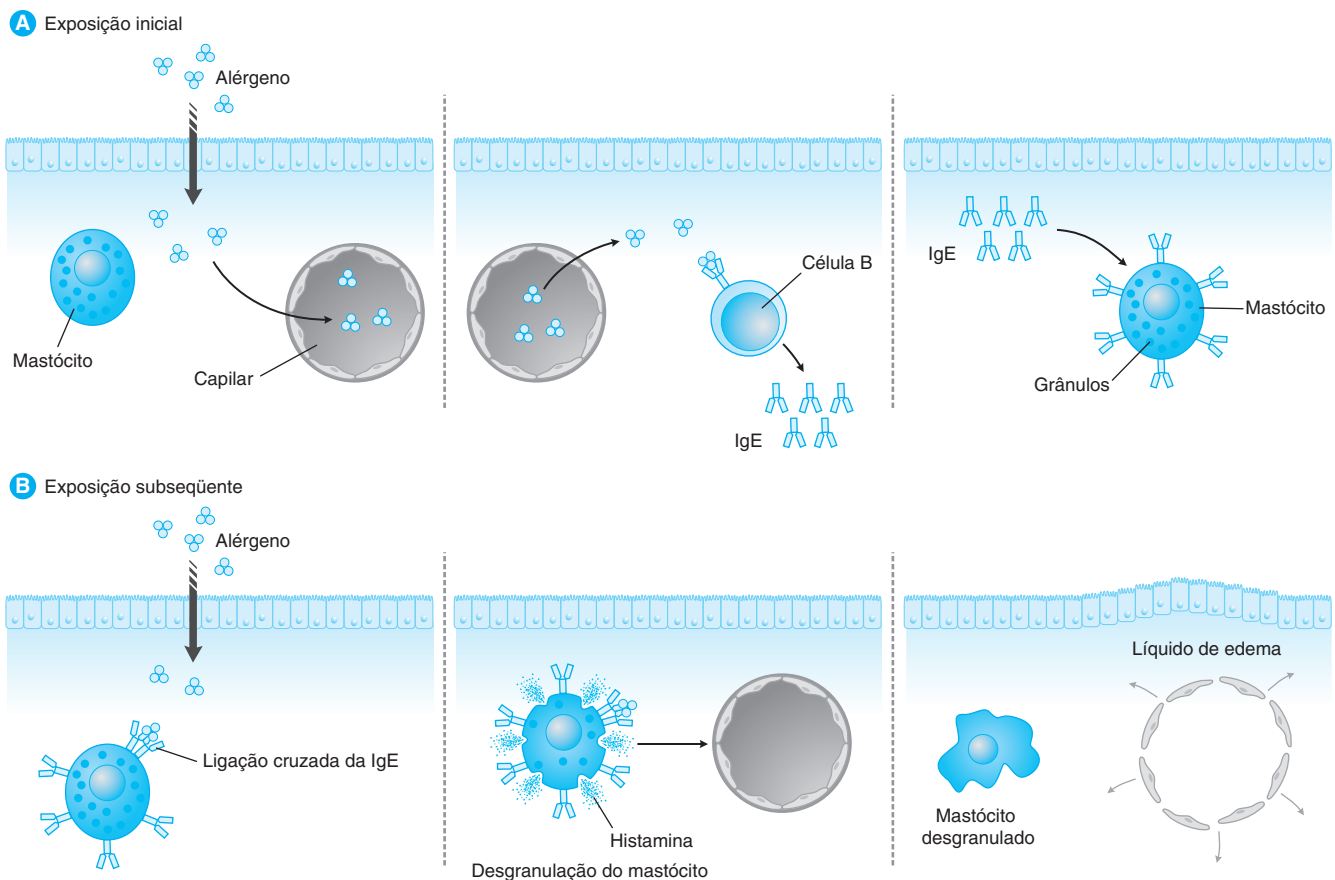



Fig. 42.2 Fisiopatologia da reação de hipersensibilidade mediada pela IgE. A desgranulação dos mastócitos induzida por alérgeno requer duas exposições separadas ao alérgeno. **A.** Na exposição inicial, o alérgeno deve penetrar na superfície mucosa, de modo que possa entrar em contato com células do sistema imune. A ativação da resposta imune causa a secreção de anticorpos IgE específicos contra o alérgeno pelos linfócitos B. Essas moléculas de IgE ligam-se a receptores Fc nos mastócitos, resultando em sensibilização do mastócito. **B.** Em caso de exposição subseqüente, o alérgeno multivalente efetua uma ligação cruzada entre dois complexos IgE/receptor Fc na superfície do mastócito. A ligação cruzada do receptor provoca desgranulação do mastócito. A liberação local de histamina resulta em uma resposta inflamatória, mostrada aqui na forma de edema.

mastócitos, deflagrando, assim, o processo de desgranulação. A liberação de histamina permite um maior acesso dos macrófagos e de outras células imunes, que começam o processo de reparo da área lesada.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA FISIOPATOLOGIA DA HISTAMINA

A reação de hipersensibilidade mediada pela IgE é responsável pelo desenvolvimento de certos distúrbios inflamatórios, incluindo **rinite alérgica** e **urticária aguda**. No caso apresentado na introdução, Ellen sofria de rinite alérgica, com rinorréia, prurido dos olhos e espirros. Na rinite alérgica, um alérgeno ambiental, como pólen, atravessa o epitélio nasal e penetra no tecido subjacente. Nesse local, o alérgeno entra em contato com mastócitos previamente sensibilizados e efetua uma ligação cruzada dos complexos IgE/receptor Fc na superfície do mastócito. Em conseqüência, o mastócito sofre desgranulação e libera histamina, que se liga a receptores H1 presentes na mucosa nasal e tecidos locais. A estimulação dos receptores H1 provoca dilatação dos vasos sangüíneos e aumento da permeabilidade vascular, resultando em edema. Essa tumefação da mucosa nasal é responsável pela congestão nasal que ocorre na rinite alérgica. O prurido, os espirros, a rinorréia e o lacrimejamento que acompanham o processo resultam da ação combinada da histamina e de outros mediadores inflamatórios, incluindo cininas, prostaglandinas e leucotrienos. Essas moléculas desencadeiam a hipersecreção e irritação que caracterizam a rinite alérgica.

Ocorre também ativação dos mastócitos na urticária aguda. Nessa afecção, um alérgeno, como a penicilina, penetra no organismo através de ingestão ou por via parenteral e alcança a pele através da circulação. A liberação de histamina resulta em uma resposta de pápula e eritema disseminada, criando placas pruriginosas, eritematosas e edematosas na pele.

HISTAMINA E ANAFILAXIA

A desgranulação de mastócitos sistêmicos pode causar uma condição potencialmente fatal, conhecida como **anafilaxia**. Tipicamente, o choque anafilático é desencadeado em um indivíduo previamente sensibilizado por uma reação de hipersensibilidade a uma picada de inseto, a um antibiótico, como a penicilina, ou a ingestão de certos alimentos altamente alergênicos (por exemplo, nozes). Um alérgeno de distribuição sistêmica, como, por exemplo, através de injeção intravenosa ou absorção da circulação, pode estimular os mastócitos e basófilos a liberar histamina em todo o corpo. A conseqüente vasodilatação sistêmica provoca uma redução maciça da pressão arterial; a hipotensão também resulta do acúmulo sistêmico de líquido, devido ao extravasamento de plasma no interstício. A liberação maciça de histamina também provoca broncoconstrição grave e edema da epiglote. Esse estado de choque anafilático pode ser letal em questão de minutos se não for rapidamente tratado pela administração de epinefrina, conforme descrito adiante.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

A farmacologia da histamina emprega três abordagens, que levam, cada uma delas, à inibição da ação da histamina (Quadro 42.3). A primeira abordagem, que é a mais freqüentemente utilizada, consiste na administração de **anti-histamínicos**, que tipicamente são agonistas inversos ou antagonistas competitivos seletivos dos receptores H1, H2, H3 ou H4. Os anti-histamínicos H1 são discutidos detalhadamente adiante: seu mecanismo de ação envolve a estabilização da conformação inativa do receptor H1, diminuindo os eventos de sinalização que levariam à resposta inflamatória. A segunda estratégia consiste em impedir a desgranulação dos mastócitos induzida pela ligação de um antígeno ao complexo IgE/receptor Fc nos mastócitos. O **cromolin** e o **nedocromil** utilizam essa estratégia para evitar as crises de asma (ver Cap. 46). Esses compostos interrompem a corrente de cloreto através das membranas dos mastócitos, que constitui uma etapa essencial no processo de desgranulação. A terceira estratégia consiste em administrar um fármaco capaz de neutralizar funcionalmente os efeitos da histamina. O uso da **epinefrina** no tratamento da anafilaxia fornece um exemplo dessa abordagem. A epinefrina, que é um agonista adrenérgico, induz broncodilatação e vasoconstrição (ver Cap. 9); essas ações anulam a broncoconstrição, a vasodilatação e a hipotensão causadas pela histamina no choque anafilático.

ANTI-HISTAMÍNICOS H1

Mecanismo de Ação

Historicamente, os anti-histamínicos H1 eram designados como antagonistas dos receptores H1, com base em experimentos realizados no músculo liso da traquéia, que mostravam um desvio paralelo na relação de concentração de histamina-resposta. Entretanto, os avanços recentes na farmacologia da histamina demonstraram que os *anti-histamínicos H1 são agonistas inversos, mais do que antagonistas dos receptores.*

Os receptores H1 parecem coexistir em dois estados de conformação — as conformações inativa e ativa — que estão em equilíbrio na ausência de histamina ou de anti-histamínico (Fig. 42.3). No estado basal, o receptor tende à sua ativação constitutiva. A histamina atua como agonista para a conformação ativa do receptor H1 e desvia o equilíbrio para o estado ativo do receptor. Em comparação, os anti-histamínicos são **agonistas inversos**. Os agonistas inversos ligam-se preferencialmente à conformação inativa do receptor H1 e desviam o equilíbrio para o estado inativo. Por conseguinte, mesmo na ausência de

QUADRO 42.3 Estratégias da Farmacologia da Histamina

ESTRATÉGIA	EXEMPLO DE AGENTE FARMACOLÓGICO	EXEMPLO DE DOENÇA TRATADA
Administração de agonistas inversos do receptor de histamina	Difenidramina	Alergia
Prevenção da desgranulação dos mastócitos	Cromolin, nedocromil	Asma
Administração de antagonistas fisiológicos para anular os efeitos patológicos da histamina	Epinefrina	Anafilaxia

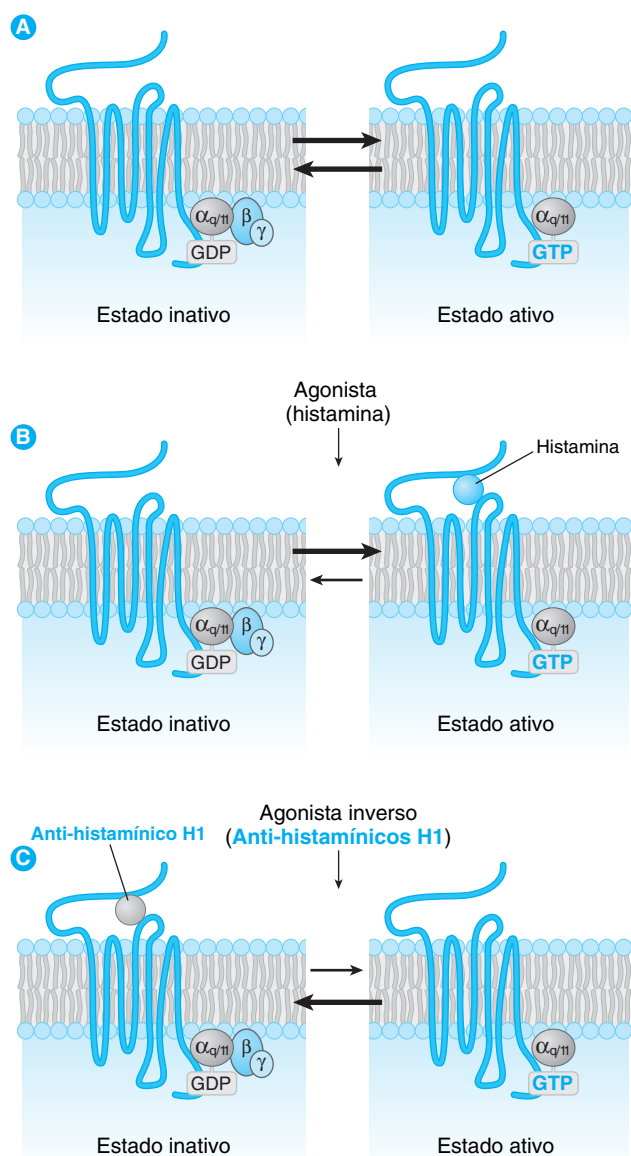



Fig. 42.3 Modelo simplificado de dois estados do receptor H1. A. Os receptores H1 coexistem em dois estados de conformação – os estados inativo e ativo – que estão em equilíbrio conformacional entre si. **B.** A histamina atua como agonista para a conformação ativa do receptor H1 e desvia o equilíbrio para a conformação ativa. **C.** Os anti-histamínicos atuam como agonistas inversos, que se ligam à conformação inativa do receptor H1 e a estabilizam, desviando, assim, o equilíbrio para o estado inativo do receptor.

histamina endógena, os agonistas inversos reduzem a atividade constitutiva do receptor.

Classificação dos Anti-Histamínicos H1 de Primeira e de Segunda Gerações

O achado de que a histamina constitui um importante mediador da reação de hipersensibilidade alérgica levou à descoberta dos primeiros **anti-histamínicos H1** por Bovet e Staub, em 1937. Na década de 1940, começaram a aparecer fármacos clinicamente úteis, capazes de inibir ações da histamina. *Na atualidade, os anti-histamínicos H1 são divididos em duas categorias: os anti-histamínicos H1 de primeira geração e de segunda geração* (ver Resumo Farmacológico para detalhes sobre a classificação dos anti-histamínicos H1).

A estrutura básica dos **anti-histamínicos H1 de primeira geração** consiste em dois anéis aromáticos ligados a um arcabouço de etilamina substituído. Esses fármacos são divididos em seis subgrupos principais, com base nas suas cadeias laterais substituídas—etanolaminas, etilenodiaminas, alquilaminas, piperazinas, fenotiazinas e piperidinas (Fig. 42.4). A **difeni-**

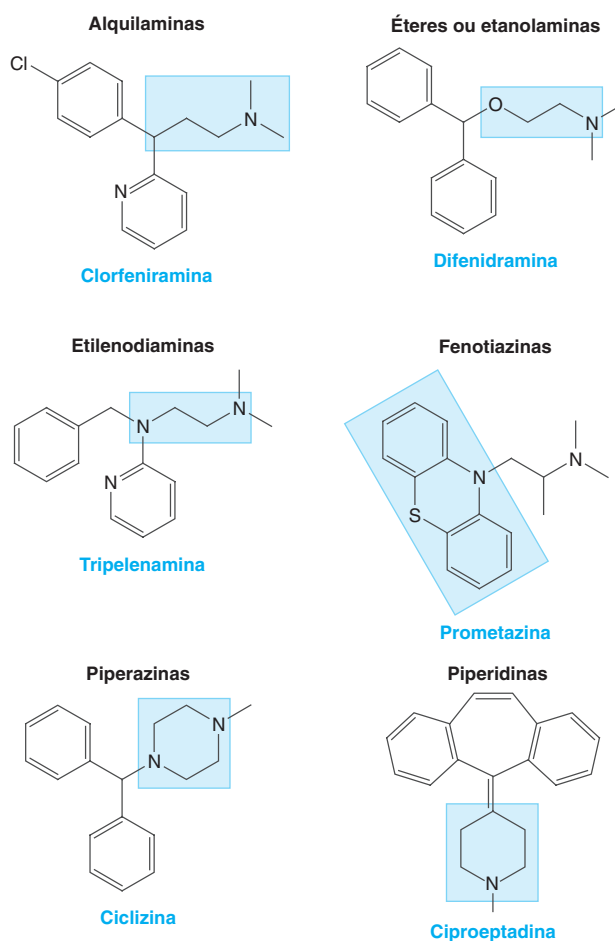
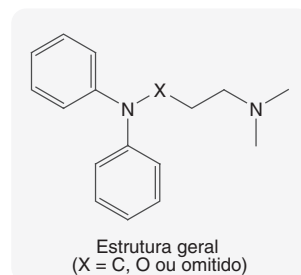



Fig. 42.4 Estrutura dos anti-histamínicos H1 de primeira geração. A estrutura geral dos anti-histamínicos H1 de primeira geração consiste em um arcabouço de etilamina substituído, com dois anéis aromáticos terminais. (Observe a semelhança entre a etilamina nesses fármacos e a cadeia lateral de etilamina da histamina mostrada na Fig. 42.1.) Cada uma das seis subclasses é uma variação dessa estrutura geral. Os anti-histamínicos H1 de primeira geração são compostos neutros em pH fisiológico, que atravessam rapidamente a barreira hematoencefálica. Em contrapartida, os anti-histamínicos H1 de segunda geração (por exemplo, loratadina, cetirizina, fexofenadina) são ionizados em pH fisiológico e não atravessam apreciavelmente a barreira hematoencefálica (*não-ilustrados*). Essa diferença na penetração da barreira hematoencefálica responde pelo grau diferencial de sedação associado ao uso dos anti-histamínicos H1 de primeira e de segunda gerações.

dramina, a **hidroxizina**, a **clorfeniramina** e a **prometazina** estão entre os anti-histamínicos H1 de primeira geração mais freqüentemente utilizados. Os anti-histamínicos H1 de primeira geração são compostos neutros em pH fisiológico que atravessam rapidamente a barreira hematoencefálica.

Os **anti-histamínicos H1 de segunda geração** podem ser estruturalmente divididos em quatro subclasses — alquilaminas, piperazinas, talazinonas e piperidinas. Os anti-histamínicos H1 de segunda geração amplamente utilizados incluem a **loratadina**, a **cetirizina** e a **fexofenadina**. Os anti-histamínicos H1 de segunda geração são ionizados em pH fisiológico e não atravessam apreciavelmente a barreira hematoencefálica. As diferenças na lipofilicidade entre os anti-histamínicos H1 de primeira e de segunda gerações respondem pelos seus perfis de efeitos adversos diferenciais, notavelmente a tendência a causar depressão do SNC (sonolência).

Efeitos Farmacológicos e Usos Clínicos

Os anti-histamínicos H1 são mais úteis no tratamento de distúrbios alérgicos para aliviar os sintomas de rinite, conjuntivite, urticária e prurido. Os anti-histamínicos H1 bloqueiam fortemente o aumento da permeabilidade capilar necessário para formação de edemas e pápulas. As propriedades antiinflamatórias dos anti-histamínicos H1 são atribuíveis à supressão da via do NF-κB. Os anti-histamínicos H1 de primeira e de segunda gerações são igualmente eficazes no tratamento da urticária crônica; entretanto, não são efetivos contra a vasculite urticariforme ou o angioedema hereditário (deficiência do inibidor de C1).

A **hidroxizina** e o **doxepin** são potentes agentes antipruriginosos, e a sua eficiência clínica provavelmente está relacionada com seus efeitos pronunciados sobre o SNC. O doxepin, um antidepressivo tricíclico, é mais bem utilizado em pacientes com depressão, visto que até mesmo a administração de pequenas doses pode causar confusão e desorientação em pacientes não-deprimidos. Em comparação com os anti-histamínicos H1 orais, os anti-histamínicos H1 tópicos (incluindo preparações nasais e oftálmicas) apresentam início mais rápido de ação; entretanto, necessitam de múltiplas doses por dia. As preparações cutâneas de anti-histamínicos, administradas no tratamento de dermatoses pruriginosas, podem causar paradoxalmente dermatite alérgica. Os anti-histamínicos H1 administrados como única medicação são freqüentemente ineficazes para a anafilaxia sistêmica ou o angioedema grave com edema da laringe. Nessas condições, as contribuições de outros mediadores locais não são afetadas pelo tratamento com anti-histamínicos H1, e a epinefrina continua sendo o tratamento de escolha.

Os anti-histamínicos H1 possuem eficácia limitada na asma brônquica e não devem ser utilizados como única terapia para a asma. Enquanto os anti-histamínicos H1 parecem inibir a constrição do músculo liso brônquico de cobaias, esse efeito terapêutico é muito menos pronunciado nos seres humanos, devido à contribuição de outros mediadores, como leucotrienos e serotonina.

Os anti-histamínicos H1 também podem ser utilizados no tratamento da cinetose, náusea e vômitos associados à quimioterapia e insônia. Ao inibir os sinais histaminérgicos do núcleo vestibular para o centro do vômito na medula oblonga, os anti-histamínicos H1 como o **dimenidrinato**, a **difenidramina**, a **meclizina** e a **prometazina** mostram-se úteis como agentes antieméticos. Em virtude de seus efeitos depressores proeminentes no SNC, os anti-histamínicos H1 de primeira geração, como a **difenidramina**, a **doxilamina** e a **pirilamina**, também são utilizados no tratamento da insônia.

Farmacocinética

Os anti-histamínicos H1 por via oral são bem absorvidos pelo trato gastrintestinal (GI) e alcançam concentrações plasmáticas máximas em 2 a 3 horas. A duração do efeito varia, dependendo do anti-histamínico H1 específico utilizado. Enquanto os anti-histamínicos H1 de primeira geração distribuem-se amplamente por todos os tecidos periféricos, bem como no SNC, os anti-histamínicos H1 de segunda geração exigem menos penetração no SNC. Os anti-histamínicos H1 são metabolizados, em sua maioria, pelo fígado, e deve-se considerar um ajuste da dose em pacientes com doença hepática grave. Como indutores das enzimas hepáticas do citocromo P450, os anti-histamínicos H1 podem facilitar o seu próprio metabolismo. A loratadina, um histamínico H1 de segunda geração, é metabolizada por enzimas do citocromo P450 a um metabólito ativo. Os fármacos que são substratos ou inibidores das enzimas do citocromo P450 podem afetar o metabolismo da loratadina, e os anti-histamínicos também podem afetar o metabolismo de outros fármacos que são substratos das mesmas enzimas P450.

Efeitos Adversos

Os principais efeitos adversos dos anti-histamínicos H1 consistem em toxicidade do SNC, toxicidade cardíaca e efeitos anticolinérgicos. Enquanto o perfil de efeitos adversos dos anti-histamínicos H1 de segunda geração foi extensamente investigado, não foram conduzidos estudos de segurança a longo prazo dos anti-histamínicos H1 de primeira geração, a despeito de seu uso por mais de 6 décadas.

Em virtude de sua alta lipofilicidade, os anti-histamínicos H1 de primeira geração penetram rapidamente na barreira hematoencefálica. Esses fármacos antagonizam os efeitos neurotransmissores da histamina sobre os receptores H1 no SNC (particularmente no hipotálamo) e na periferia. Conforme assinalado anteriormente, a alta penetração desses fármacos no SNC é responsável pela sua ação sedativa. No caso apresentado na introdução, Ellen teve um efeito sedativo quando tomou difenidramina para a rinite alérgica. Os fatores que aumentam o risco de desenvolvimento de toxicidade do SNC incluem baixa massa corporal, disfunção hepática ou renal grave e uso concomitante de drogas, como o álcool, que comprometem a função do SNC.

A baixa penetração dos anti-histamínicos H1 de segunda geração no SNC é atribuível a duas características dessas moléculas. Em primeiro lugar, conforme assinalado anteriormente, esses compostos são ionizados em pH fisiológico, razão pela qual não sofrem rápida difusão através das membranas. Em segundo lugar, ligam-se altamente à albumina e, portanto, estão menos livres para difundir-se no SNC. Os anti-histamínicos H1 de segunda geração são freqüentemente preferidos para uso extenso, devido a seus efeitos sedativos limitados. Por exemplo, os anti-histamínicos H1 de segunda geração loratadina, desloratadina e fexofenadina são os únicos anti-histamínicos H1 orais permitidos para uso por pilotos de aeronaves.

Os anti-histamínicos H1 que prolongam o intervalo QT podem causar cardiotoxicidade, particularmente em pacientes com disfunção cardíaca preexistente. Alguns anti-histamínicos H1 de segunda geração mais antigos apresentam graves efeitos cardiotóxicos em concentrações plasmáticas elevadas. Dois desses fármacos, a terfenadina e o astemizol, foram retirados do mercado pela U. S. Food and Drug Administration (FDA), visto que causavam prolongamento do intervalo QT, que algumas vezes resultava em arritmias ventriculares. Acredita-se que

o mecanismo pelo qual os anti-histamínicos H1 prolongam o intervalo QT envolva a inibição da corrente I_{Kr}. O gene humano relacionado com *ether-a-go-go* (*HERG*) codifica a subunidade α do canal de potássio que medeia a corrente I_{Kr}, e, na atualidade, dispõe-se de um teste *in vitro* que utiliza variantes do HERG para avaliar se uma determinada medicação tem o potencial de inibir a corrente I_{Kr}.

Os efeitos adversos anticolinérgicos, que são mais proeminentes com os anti-histamínicos H1 de primeira geração do que com os de segunda geração, consistem em dilatação da pupila, ressecamento dos olhos, boca seca e retenção e hesitação urinárias. A *overdose* fatal dos anti-histamínicos H1 de primeira geração deve-se, mais provavelmente, aos efeitos adversos profundos sobre o SNC do que aos efeitos cardíacos adversos.

OUTROS ANTI-HISTAMÍNICOS

Foram também desenvolvidos antagonistas competitivos e agonistas inversos contra os receptores H2, H3 e H4. O desenvolvimento de **antagonistas dos receptores H2** seletivos, que inibem a secreção de ácido gástrico induzida pela histamina, despertou considerável interesse. Os antagonistas dos receptores H2, que são discutidos de modo pormenorizado no Cap. 45, diferem dos anti-histamínicos H1 quanto à sua estrutura, visto que contêm um anel imidazol intacto e uma cadeia lateral sem carga (Fig. 42.5). Esses agentes atuam como antagonistas competitivos e reversíveis da ligação da histamina aos receptores H2 nas células parietais gástricas e, portanto, reduzem a secreção de ácido gástrico. As indicações clínicas incluem a doença de refluxo ácido (pirose) e a doença ulcerosa péptica. Muitos desses agentes também estão disponíveis como medicamentos de venda livre para tratamento sintomático da pirose. A **cimetidina** e a **ranitidina** são dois dos antagonistas dos receptores H2 mais comumente utilizados. Um efeito adverso significativo da cimetidina envolve a inibição do metabolismo de fármacos mediado pelo citocromo P450, podendo resultar em elevações indesejáveis dos níveis plasmáticos de certos fármacos administrados concomitantemente. Os receptores H2 também são expressos no SNC e no músculo cardíaco; entretanto, as doses terapêuticas dos antagonistas dos receptores H2 são suficientemente baixas, de modo que os efeitos adversos cardiovasculares e do SNC são insignificantes.

A farmacologia dos receptores H3 e H4 constitui uma área de investigação ativa. Até o momento, nenhum fármaco seletivamente dirigido contra os receptores H3 e H4 foi aprovado para uso clínico. Acredita-se que os **receptores H3** fornecem uma *inibição por retroalimentação* de certos efeitos da histamina no SNC e nas células ECL. Em estudos de animais, os antagonistas dos receptores H3 induzem um estado de vigília e melhoram a atenção, e acredita-se que esses efeitos sejam mediados pela hiperestimulação de receptores H1 corticais. Foram desenvolvidos antagonistas dos receptores H3 para uso experimental, incluindo **tioperamida**, **clobenpropit**, **ciproxifan** e **proxifan**.

À semelhança dos receptores H3, os **receptores H4** acoplam-se à $G_{i/o}$, diminuindo as concentrações intracelulares de cAMP. Como os receptores H4 são seletivamente expressos em células de origem hematopoiética, particularmente mastócitos, basófilos e eosinófilos, existe considerável interesse em elucidar o papel dos receptores H4 no processo inflamatório. Os antagonistas dos receptores H4 representam uma área promissora de desenvolvimento de fármacos para o tratamento de condições inflamatórias que envolvem os mastócitos e os eosinófilos.

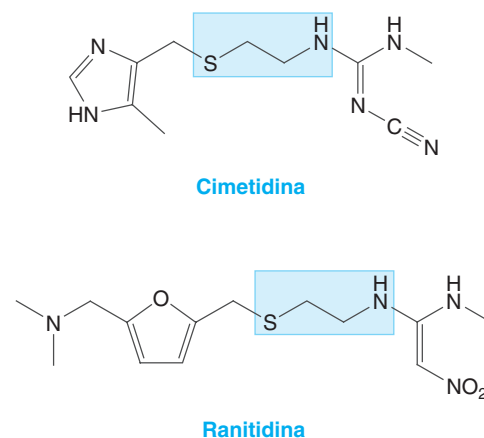



Fig. 42.5 Estrutura dos antagonistas dos receptores H2. Os antagonistas dos receptores H2 possuem um arcabouço de tioetanolamina (*indicado no boxe azul*), que é N-substituído com uma cadeia lateral volumosa e que termina em um anel de cinco membros. (Comparar a cadeia lateral N-substituída volumosa dos antagonistas H2 com a amina terciária simples dos anti-histamínicos H1 na Fig. 42.4 e comparar o pequeno anel de imidazol ou furano de cinco membros dos antagonistas H2 com o par de anéis aromáticos volumosos dos anti-histamínicos H1.) Em virtude dessas diferenças estruturais, a cimetidina, a ranitidina e outros antagonistas H2 ligam-se seletivamente aos receptores H2 na mucosa gástrica, diminuindo, assim, a produção de ácido gástrico.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

A descoberta da histamina e de seus receptores ampliou significativamente as opções farmacológicas para o tratamento da alergia e da doença ulcerosa péptica. O uso seletivo de receptores como alvos permitiu o tratamento específico de cada um desses processos mórbidos sem afetar as outras ações fisiológicas da histamina. A seletividade do fármaco é obtida pela existência de subtipos de receptores de histamina (H1, H2, H3 e H4), que são utilizados como alvos.

A identificação e a elucidação dos receptores H3 e H4 deverão permitir o desenvolvimento de novos anti-histamínicos dirigidos contra esses subtipos de receptores. Os antagonistas H3 têm o potencial de aumentar o estado de vigília e melhorar a atenção e a aprendizagem. O receptor H4 é um alvo molecular particularmente interessante para o desenvolvimento de fármacos, visto que se acredita que ele desempenha um importante papel em condições inflamatórias que envolvem os mastócitos e os eosinófilos. Agentes dirigidos contra os receptores H4 poderão algum dia ser utilizados no tratamento de uma ampla variedade de condições inflamatórias, como asma, rinite alérgica e artrite reumatóide.

■ *Leituras Sugeridas*

Leurs R, Church MK, Taglialatea M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002;32:489–498. (*Discussão baseada no mecanismo dos anti-histamínicos H1 como agonistas inversos.*)

Nicolas JM. The metabolic profile of second-generation antihistamine. *Allergy* 2000;55:46–52. (*Discussão das diferenças entre os fármacos de segunda geração.*)

Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* 2004; 351:2203–2217. (*Resumo abrangente do mecanismo de ação e dos usos clínicos dos anti-histamínicos H1.*)

Simons FE. H1-antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(4 Suppl):S42–S52. (*Revisão baseada em evidências do uso de anti-histamínicos H1 nos transtornos alérgicos.*)

Timmerman H. Factors involved in the absence of sedative effects by the second generation antihistamines. *Allergy* 2000;55:5–10. (*Discussão dos anti-histamínicos de segunda geração.*)

Resumo Farmacológico — Capítulo 42 Farmacologia da Histamina

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
ANTI-HISTAMÍNICOS H1 DE PRIMEIRA GERAÇÃO *Mecanismo — Agonistas inversos que se ligam preferencialmente à conformação inativa do receptor H1, desviando o equilíbrio para o estado inativo do receptor*				
Etanolaminas: **Difenidramina** **Carbinoxamina** **Clemastina** **Dimenidrinato**	Rinite alérgica Anafilaxia Insônia Cinetose Parkinsonismo Urticária	Sedação, tonteira, dilatação da pupila, ressecamento dos olhos, boca seca, retenção e hesitação urinárias	Difenidramina: recém-nascidos ou prematuros, mães que amamentam Carbinoxamina: crise aguda de asma, terapia com IMAO, glaucoma de ângulo estreito, úlcera péptica, coronariopatia grave, hipertensão grave, retenção urinária Clemastina: lactação, sintomas das vias respiratórias inferiores, terapia com IMAO, recém-nascidos ou prematuros Dimenidrinato: hipersensibilidade ao dimenidrinato	Em geral, os anti-histamínicos H1 de primeira geração apresentam maiores efeitos adversos anticolinérgicos e sobre o SNC do que os anti-histamínicos H1 de segunda geração A difenidramina (nome comercial, Benadryl®) é disponível em preparações sólida oral, líquida oral, intramuscular, intravenosa e tópica A difenidramina pode elevar os níveis plasmáticos de tioridazina, aumentando o risco de arritmias
Etilenodiaminas: **Pirilamina** **Tripelenamina**	Iguais às da difenidramina	Iguais aos da difenidramina	Pirilamina: hipersensibilidade ao maleato de pirilamina Tripelenamina: glaucoma de ângulo estreito, úlcera péptica estenosante, hipertrofia prostática sintomática, obstrução do colo vesical, obstrução piloroduodenal, sintomas das vias respiratórias inferiores, prematuros, recém-nascidos, mães durante a lactação, terapia concomitante com inibidores da MAO	
Alquilaminas: **Clorfeniramina** **Bronfeniramina**	Iguais às da difenidramina	Iguais aos da difenidramina	Clorfeniramina: hipersensibilidade à clorfeniramina Bronfeniramina: terapia concomitante com IMAO, lesões focais do SNC, hipersensibilidade à bronfeniramina ou fármacos relacionados	
Piperidinas: **Ciproeptadina** **Fenindamina**	Iguais às da difenidramina	Iguais aos da difenidramina	Ciproeptadina: glaucoma de ângulo fechado, terapia concomitante com IMAO, recém-nascidos ou prematuros, mães durante a lactação, úlcera péptica estenosante, obstrução piloroduodenal, hipertrofia prostática sintomática, obstrução do colo vesical Fenindamina: crianças com menos de 12 anos de idade	
Fenotiazinas: **Prometazina**	Iguais às da difenidramina	Iguais aos da difenidramina; além disso, foi relatada a ocorrência de fotossensibilidade e icterícia	Estados comatosos Sintomas das vias respiratórias inferiores, incluindo asma Pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade Injeção subcutânea ou intra-arterial	A prometazina é utilizada primariamente para alívio da ansiedade no pré-operatório e redução da náusea e dos vômitos no pós-operatório

(*Continua*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 42 Farmacologia da Histamina** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
Piperazinas: **Hidroxizina** **Ciclizina** **Meclizina**	Prurido, abstinência do álcool, ansiedade, vômitos (hidroxizina) Cinetose, vertigem (ciclizina, meclizina)	Iguais aos da difenidramina	Hidroxizina: início da gravidez Ciclizina: hipersensibilidade à ciclizina Meclizina: hipersensibilidade à meclizina	A hidroxizina é um potente agente antipruriginoso
Dibenzoxepinas tricíclicas: **Doxepin**	Ansiedade Depressão Prurido	*Hipertensão, hipotensão, agranulocitose, trombocitopenia, agravamento da depressão, pensamentos suicidas* Ganho de peso, constipação, ressecamento da boca, sonolência, visão turva, retenção urinária	Glaucoma Retenção urinária	O doxepin é um antidepressivo tricíclico; é mais bem utilizado em pacientes com depressão, visto que até mesmo a administração de pequenas doses pode causar confusão e desorientação em pacientes não-deprimidos
ANTI-HISTAMÍNICOS H1 DE SEGUNDA GERAÇÃO ***Mecanismo — Agonistas inversos que se ligam preferencialmente à conformação inativa do receptor H1, desviando o equilíbrio para o estado inativo do receptor***				
Piperazinas: **Cetirizina**	Rinite alérgica Urticária	Sonolência, boca seca, cefaléia, fadiga (apresentam menos efeitos anticolinérgicos e são menos sedativos do que os anti-histamínicos H1 de primeira geração)	Hipersensibilidade à cetirizina ou hidroxizina	Em geral os anti-histamínicos H1 de segunda geração têm menos efeitos anticolinérgicos e são menos sedativos do que os anti-histamínicos H1 de primeira geração, devido à sua entrada reduzida no SNC
Alquilaminas: **Acrivastina**	Rinite alérgica	Iguais aos da cetirizina	Terapia concomitante com IMAO Coronariopatia grave Hipertensão grave	Iguais às da cetirizina
Talazinonas: **Azelastina**	Conjuntivite e rinite alérgicas	Iguais aos da cetirizina	Uso concomitante de álcool ou outros depressores do SNC	Iguais às da cetirizina
Piperidinas: **Loratadina** **Desloratadina** **Levocabastina** **Ebastina** **Mizolastina** **Fexofenadina**	Rinite alérgica Urticária	Iguais aos da cetirizina	Loratadina: hipersensibilidade à loratadina Desloratadina: hipersensibilidade à desloratadina Levocabastina: lentes de contato gelatinosas Ebastina: hipersensibilidade à ebastina Mizolastina: hipersensibilidade à mizolastina Fexofenadina: hipersensibilidade à fexofenadina	Iguais às da cetirizina
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H2				
Cimetidina **Famotidina** **Nizatidina** **Ranitidina**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 45			

43

Farmacologia da Hematopoiese e Imunomodulação

Andrew J. Wagner, Ramy A. Arnaout e George D. Demetri

Introdução
Caso
Fisiologia da Hematopoiese
Papel Central dos Fatores de Crescimento Hematopoiéticos
Fatores de Crescimento de Linhagens Múltiplas
Fatores de Crescimento Específicos de Linhagem
Produção de Eritrócitos (Eritropoiese)
Eritropoietina
Produção de Leucócitos (Mielopoiese e Linfopoiese)
Fatores de Estimulação de Granulócitos
Fatores de Estimulação de Linfócitos
Produção de Plaquetas (Trombopoiese)
Trombopoietina
Classes e Agentes Farmacológicos
Agentes que Estimulam a Produção de Eritrócitos
Eritropoietina Humana Recombinante (rhEPO) e Darbepoietina (NESP)
Agentes que Induzem a Hemoglobina Fetal (HbF)
5-Azacitidina
Hidroxiuréia
Butiratos
Agentes que Estimulam a Produção de Leucócitos
G-CSF (Filgrastim) e GM-CSF (Sargramostim) Humanos Recombinantes
Agentes que Estimulam a Produção de Plaquetas
Trombopoietina e Análogos Farmacológicos
Interleucina-11 [rhIL-11 (Oprelvecina)]
Agentes Imunomoduladores com Aplicações Antineoplásicas
Interferonas
Levamisol
Interleucina-2
Tretinoína
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Diversas situações clínicas caracterizam-se por deficiências dos eritrócitos, dos leucócitos ou das plaquetas — isto é, células do sistema hematopoiético. Este capítulo descreve os agentes farmacológicos que podem ser utilizados para estimular a produção de células hematopoiéticas. (As alternativas não-farmacológicas incluem transfusão e transplante de medula óssea.) A produção de células sangüíneas é controlada fisiologicamente por fatores de crescimento hematopoiéticos, um grupo diversificado, porém com superposição funcional de glicoproteínas sintetizadas pelo corpo em resposta a determinados sinais. Por exemplo, a hipoxia estimula a produção do fator de crescimento, a eritropoietina, que, por sua vez, estimula a produção de eritrócitos na tentativa de aliviar a hipoxia. A principal estratégia farmacológica empregada para estimular a produção de células sangüíneas consiste na administração de fatores de crescimento exógenos ou de análogos sintéticos dos fatores de crescimento. Este capítulo oferece uma introdução às células do sistema hematopoiético e aos fatores de crescimento que estimulam a sua produção e, a seguir, discute os agentes farmacológicos utilizados para aumentar a produção de células sangüíneas. O capítulo também apresenta um resumo sucinto dos agentes imunomoduladores utilizados na quimioterapia do câncer.

■ Caso

A Sra. M, de 52 anos de idade, apresenta um nódulo na mama esquerda. A mamografia, a biópsia excisional e a nodulectomia subseqüentes levam ao diagnóstico de carcinoma ductal infiltrativo localizado, porém com linfonodos positivos. A Sra. M recebe quimioterapia adjuvante com doxorrubicina e ciclofosfamida. Dez dias depois do primeiro ciclo de quimioterapia, a contagem de leucócitos cai, conforme esperado; no decorrer dos próximos 9 dias, a contagem de leucócitos retorna a seu valor normal. No terceiro ciclo de quimioterapia, a paciente apresenta-se moderadamente anêmica, com hematócrito de 28% (normal: 37 a 48%), e sente-se muito cansada. Sete dias após o quarto ciclo de quimioterapia, a contagem de leucócitos cai para 800 células por microlitro (μL) de sangue (normal: 4.300 a 10.800 células/μL), e a contagem absoluta de neutrófilos é de 300 células/μL. Nesse momento, a Sra. M

desenvolve calafrios com tremores e febre de 38,8ºC. É internada e recebe antibióticos parenterais; permanece hospitalizada por 5 dias até haver uma elevação da contagem absoluta de neutrófilos para um valor aceitável. A Sra. M completa os ciclos de quimioterapia com doxorrubicina e ciclofosfamida, continua a quimioterapia com paclitaxel e é submetida a radioterapia local.

A Sra. M permanece em boa saúde durante 2 anos, quando então apresenta dor na perna esquerda. Os exames revelam que o câncer metastatizou para o fêmur esquerdo e o fígado. Novamente, a Sra. M sente-se cansada, e o hematócrito é de 27%. Inicia a quimioterapia com doxorrubicina e docetaxel, porém mais uma vez desenvolve neutropenia grave e febre. Posteriormente, a quimioterapia é suplementada com G-CSF humano recombinante (filgrastim) e eritropoietina humana recombinante (epoietina alfa). A neutropenia e a febre não sofrem recidiva; dentro de 4 semanas após iniciar a terapia com eritropoietina, o hematócrito aumenta para 34,5%, e a paciente sente-se menos cansada. A quimioterapia produz excelentes resultados paliativos. Um ano depois, a Sra. M está ainda em remissão e desfrutando de uma vida ativa.

QUESTÕES

- **1.** Que tipos de moléculas são o G-CSF e a eritropoietina, e quais os seus mecanismos de ação?
- **2.** De que maneira os fatores de crescimento hematopoiéticos recombinantes diferem dos fatores de crescimento hematopoiéticos "naturais" endógenos?
- **3.** Cite alguns efeitos adversos importantes dos fatores de crescimento hematopoiéticos recombinantes.

FISIOLOGIA DA HEMATOPOIESE

As células do sistema hematopoiético são funcionalmente distintas (Quadro 43.1). As hemácias ou **eritrócitos** transportam o oxigênio; muitos tipos de leucócitos, desde **granulócitos** e **macrófagos** até **linfócitos**, lutam contra infecções e ajudam a proteger o organismo contra o câncer; e, por fim, as **plaquetas** ajudam a controlar o sangramento. Entretanto, todas essas células possuem uma característica em comum: todas desenvolvem-se a partir de uma célula comum na medula óssea, denominada **célula-tronco hematopoiética pluripotente** (Fig. 43.1). As células-tronco hematopoiéticas são induzidas a sofrer diferenciação ao longo de linhagens condicionadas em eritrócitos, leucócitos ou plaquetas, através de interações com glicoproteínas denominadas **fatores de crescimento hematopoiéticos.**

PAPEL CENTRAL DOS FATORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOIÉTICOS

Os fatores de crescimento hematopoiéticos e as citocinas formam um grupo heterogêneo de moléculas. Foram identificados quase 36 fatores de crescimento, cujo tamanho varia de 9 a 90 kDa. Os receptores desses fatores de crescimento, que estão associados à membrana, pertencem a seis superfamílias de receptores, e os genes que os codificam são encontrados em 11 cromossomos. Do ponto de vista funcional, os fatores de crescimento hematopoiéticos estimulam a proliferação, a diferenciação e a função das células hematopoiéticas. Certos fatores estimulam seletivamente o crescimento e a diferenciação de uma única linhagem, como a **eritropoietina** para a linhagem dos eritrócitos. Outros, como o

QUADRO 43.1 Células Hematopoiéticas, Fatores de Crescimento e Análogos dos Fatores de Crescimento

TIPO DE CÉLULA	PRINCIPAIS FUNÇÕES	FATOR DE CRESCIMENTO ESPECÍFICO DE LINHAGEM	ESTADO DE DEFICIÊNCIA	AGENTES TERAPÊUTICOS
Eritrócito	Transporte de oxigênio	Eritropoietina (EPO)	Anemia	rhEPO, darbepoietina
Plaqueta (trombócito)	Hemostasia	Trombopoietina (TPO)	Trombocitopenia	rhTPO, IL-11, PEG-rHuMGDF (análogo da TPO)
Monócito/macrófago	Fagocitose de bactérias e restos celulares e químicos, estimulação dos linfócitos T	M-CSF	—	—
Neutrófilo	Fagocitose de bactérias, estimulação imunológica	G-CSF	Neutropenia	Filgrastim, sargramostim
Eosinófilo	Controle de parasitas	IL-5	—	—
Basófilo	Fagocitose de bactérias	—	—	Filgrastim, sargramostim
Linfócito B	Produção de anticorpos, estimulação de linfócitos T	Interleucinas específicas	Várias síndromes de imunodeficiência	—
Linfócito T	Destruição de células infectadas por vírus e bactérias, controle da respostas imunes	Interleucinas específicas	Várias síndromes de imunodeficiência	rhIL-2
Célula NK	Destruição de células cancerosas	—	—	—

NK, *natural killer*; M-CSF, fator de estimulação de colônias de monócitos; G-CSF, fator de estimulação de colônias de granulócitos; IL-5, interleucina-5; rhEPO, eritropoietina humana recombinante; rhTPO, trombopoietina humana recombinante; IL-11, interleucina-11; rhIL-2, interleucina-2 humana recombinante.

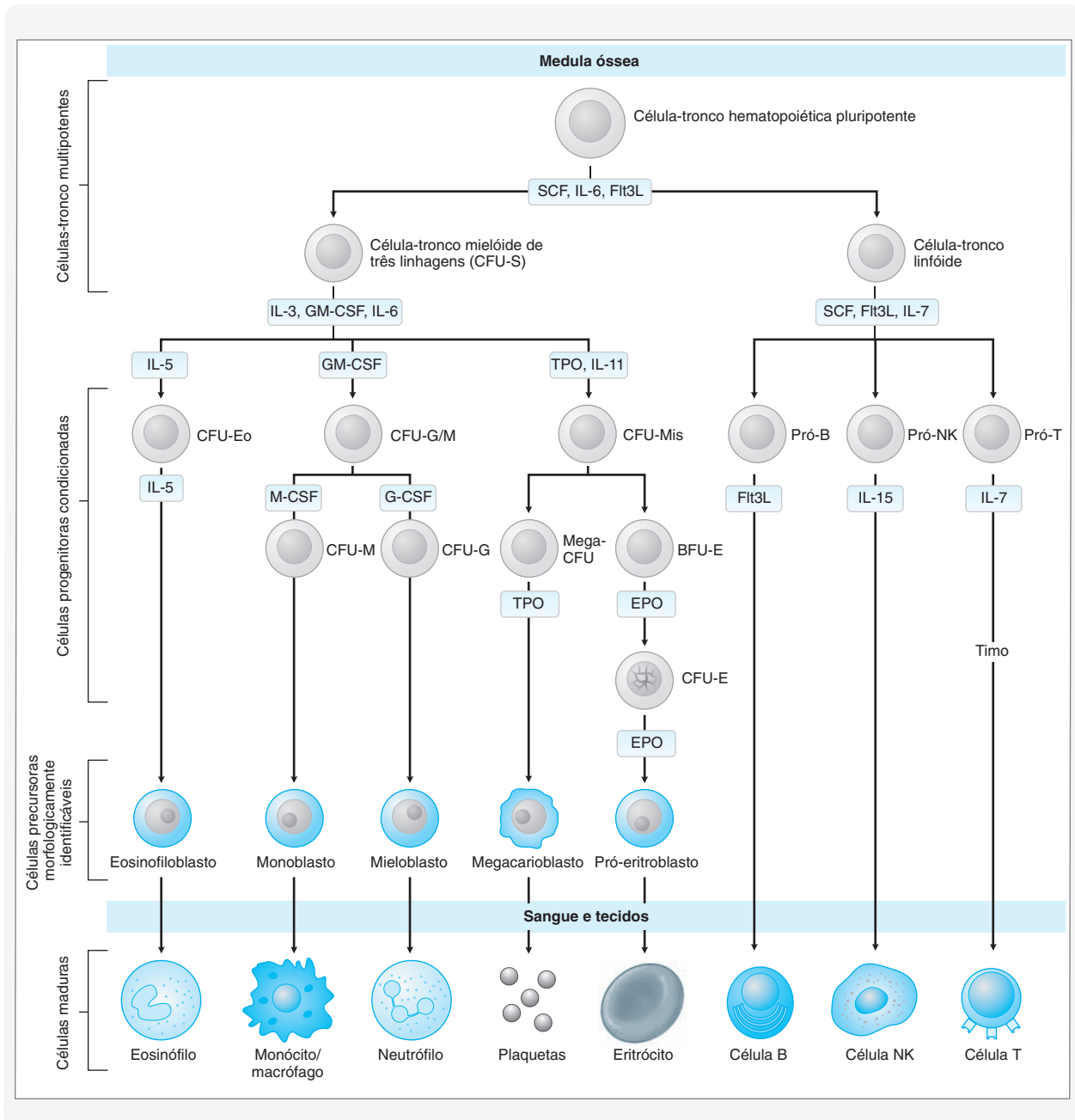



Fig. 43.1 Desenvolvimento das células do sistema hematopoiético. Todas as células maduras do sistema hematopoiético desenvolvem-se a partir de células-tronco que residem na medula óssea. O tipo de célula madura que irá se desenvolver depende do meio extracelular e da exposição das células-tronco e células progenitoras a fatores de crescimento específicos. A célula-tronco pluripotente diferencia-se em uma célula-tronco mielóide de três linhagens (CFU-S) ou em uma célula-tronco linfóide. Dependendo dos fatores de crescimento presentes, as células CFU-S diferenciam-se em granulócitos (eosinófilos, monócitos/macrófagos, neutrófilos), plaquetas ou eritrócitos. As células-tronco linfóides diferenciam-se em células B, células *natural killer* (NK) ou células T. À exceção da diferenciação terminal das células pró-T em células T maduras, que ocorre no timo, a diferenciação de todas as células-tronco hematopoiéticas, das células progenitoras e das células precursoras ocorre na medula óssea. Entre os fatores de crescimento ilustrados aqui, o G-CSF, o GM-CSF, a eritropoietina (*EPO*) e a IL-11 são atualmente utilizados como agentes terapêuticos. BFU, unidade formadora de *burst;* CFU, unidade formadora de colônias; CSF, fator de estimulação de colônias; IL-interleucina; SCF, fator de células-tronco; TPO, trombopoietina.

fator de células-tronco, estimulam a proliferação de múltiplas linhagens e são designados como **pleiotrópicos**. Muitos fatores de crescimento atuam de modo sinérgico entre si e, com freqüência, apresentam uma superposição de efeitos. Essa superposição pode funcionalmente desempenhar um papel protetor, assegurando a manutenção dos processos de importância vital, como a hematopoiese, se houver alteração de um gene de um único fator de crescimento por mutação.

Do ponto de vista conceitual, os fatores de crescimento podem ser divididos em dois grupos: os fatores de crescimento **de linhagens múltiplas** (também denominados **gerais** ou de **ação precoce**), que estimulam múltiplas linhagens, e os fatores de crescimento **específicos de linhagem** (também denominados **de linhagem dominante** ou **de ação tardia**), que estimulam a diferenciação e a sobrevida de uma única linhagem.

Fatores de Crescimento de Linhagens Múltiplas

Os fatores de crescimento de linhagens múltiplas incluem o **fator de células-tronco** (também denominado **fator steel** ou

ligante c-kit), a **interleucina-3 (IL-3)**, o **fator de estimulação de colônias de granulócitos-monócitos (GM-CSF)**, o fator de crescimento insulino-símile 1, a IL-9, a IL-11 e outros. Muitos desses fatores de crescimento são discutidos adiante, juntamente com o desenvolvimento de cada tipo de célula hematopoiética. O princípio farmacológico relevante é que esses fatores de crescimento de linhagens múltiplas mostram-se apropriados no tratamento de afecções, como a **pancitopenia,** em que múltiplas linhagens hematopoéticas estão acometidas.

A capacidade dos fatores de crescimento de estimular várias linhagens decorre de duas características de sua fisiologia molecular e celular. Em primeiro lugar, os receptores desses fatores de crescimento são estruturalmente relacionados e modulares; esse compartilhamento os torna um tanto intercambiáveis. Em segundo lugar, as cascatas de transdução de sinais ativadas pela ligação desses fatores de crescimento a seus receptores envolvem a mesma família de proteínas de sinalização, as proteínas JAK-STAT. Recentemente, foi constatado que a JAK2 cinase é constitutivamente ativada por uma mutação de um único aminoácido, V617F, nas doenças mieloproliferativas: a policitemia vera, a trombocitose essencial e a metaplasia mielóide com mielofibrose. Essas doenças caracterizam-se pela proliferação clonal de todas as linhagens, ressaltando o papel geral desempenhado pela via JAK-STAT na hematopoiese. Os farmacologistas exploraram os aspectos comuns da sinalização dos fatores de crescimento de múltiplas linhagens para projetar fatores de crescimento sintéticos com novas propriedades (ver adiante).

Fatores de Crescimento Específicos de Linhagem

Para que um fator de crescimento seja específico de linhagem, deve preencher pelo menos uma de duas condições: (1) a expressão do receptor do fator de crescimento deve limitar-se às células progenitoras e/ou precursoras de uma única linhagem; e/ou (2) o fator de crescimento deve induzir sinais inibitórios ou apoptóticos nas células de outras linhagens. A **eritropoietina** é um exemplo de fator de crescimento específico de linhagem; outro exemplo é a **trombopoietina**, cujas ações limitam-se essencialmente à linhagem plaquetária. Outros fatores de crescimento designados como específicos de linhagem são mais apropriadamente considerados como seletivos de linhagem, visto que exercem efeitos secundários sobre linhagens diferentes da linhagem de sua ação primária. Esses fatores incluem o **G-CSF**, que promove primariamente a diferenciação dos neutrófilos, e diversas **interleucinas**, que possuem ações seletivas sobre certas linhagens mielóides e linfóides (ver adiante). Dentro de uma perspectiva farmacológica, os fatores de crescimento específicos de linhagem representam uma terapia seletiva passível de ser utilizada no tratamento de deficiência de um único tipo de célula. Alguns fatores de crescimento também podem exercer efeitos singulares contra determinados cânceres, talvez devido às suas propriedades de pró-diferenciação e pró-maturação.

PRODUÇÃO DE ERITRÓCITOS (ERITROPOIESE)

Os eritrócitos são especificamente qualificados para a sua função de transporte do oxigênio dos pulmões para os tecidos do organismo. Essas células contêm altas concentrações de **hemoglobina**, uma proteína que se liga a moléculas de oxigênio e as libera em resposta à pressão parcial de oxigênio no sangue e nos tecidos. Cada molécula de hemoglobina é constituída de quatro cadeias polipeptídicas semelhantes, contendo, cada uma delas, um sítio de ligação para o oxigênio molecular. (O nome da proteína deriva do **grupo heme** contendo ferro em cada sítio de ligação do oxigênio, embora sejam também encontrados grupos heme em muitas outras proteínas.) A principal forma de hemoglobina do adulto, que possui duas cadeias alfa e duas cadeias beta ($\alpha_2\beta_2$), é denominada **hemoglobina A (HbA)**. A hemoglobina fetal, ou **hemoglobina F (HbF)**, contém cadeias gama (γ) em lugar das cadeias β ($\alpha_2\gamma_2$); essa forma de hemoglobina predomina nos últimos 6 meses de vida fetal. Após o nascimento, a metilação do DNA inativa o gene da globina γ, e ocorre expressão do gene da globina β. É importante assinalar que a expressão das cadeias de globinas α, β e γ é regulada independentemente, possibilitando a ocorrência de numerosas **hemoglobinopatias**, em que as cadeias α ou β estão anormais ou com expressão deficiente, devido a uma mutação herdada. Na **anemia falciforme**, a ocorrência de uma mutação pontual no gene da globina β resulta na produção de uma hemoglobina anormal — **hemoglobina S (HbS)** — que sofre polimerização com a sua desoxigenação, causando "afoiçamento" morfológico dos eritrócitos, com conseqüente anemia hemolítica, crises vaso-oclusivas dolorosas e lesão profunda do órgão-alvo. Essa doença autossômica recessiva constitui o distúrbio hematológico hereditário mais comum nos Estados Unidos, afetando mais de 70.000 indivíduos. Outra hemoglobinopatia comum é a **β-talassemia**, em que a cadeia β está tanto estrutural quanto funcionalmente normal, porém com expressão deficiente.

Após a sua liberação pela medula óssea, os eritrócitos normais circulam no sangue, com tempo de sobrevida de aproximadamente 120 dias. O número de eritrócitos no sangue é determinado pelo equilíbrio entre a produção de novos eritrócitos na medula óssea e a sua perda em decorrência de destruição celular (hemólise) ou sangramento. Esse número é medido clinicamente através do nível de hemoglobina (a concentração de hemoglobina por unidade de volume de sangue) ou do **hematócrito** (a porcentagem de volume de sangue constituída por eritrócitos). O hematócrito normal varia de 42 a 50% nos homens e de 37 a 48% nas mulheres; a diferença sexual é freqüentemente atribuída a um aumento da perda de sangue em conseqüência de sangramento fisiológico — isto é, menstrual — nas mulheres e a uma eritropoiese aumentada, induzida pelos andrógenos (através de mecanismos que ainda não foram esclarecidos) nos homens. A **anemia** é definida por um nível de hemoglobina ou hematócrito abaixo da faixa normal.

Eritropoietina

A produção de eritrócitos, ou **eritropoiese**, ocorre sob o controle de vários fatores de crescimento. O principal fator de crescimento que controla a eritropoiese é a eritropoietina, uma proteína intensamente glicosilada, sintetizada principalmente pelo fígado no feto e pelos rins após o nascimento. A eritropoietina, um fator de crescimento específico de linhagem, recebeu muita atenção clínica, visto que estimula todos os intermediários da linhagem eritróide, à exceção das fases mais precoces, enquanto não afeta significativamente outras linhagens. Sua importância fisiológica é evidenciada por experimentos realizados em camundongos e em condições patológicas nos seres humanos, que mostram que a ausência de eritropoietina leva ao desenvolvimento de anemia grave. Além disso, foram descritas mutações ativadoras raras do receptor de eritropoietina em pacientes com policitemia familiar e congênita primária, um distúrbio que se manifesta por eritrocitose isolada e aumento da responsividade à eritropoietina. Este foi o caso de Eero Mantyranta, um esquiador finlandês que ganhou várias medalhas de ouro nas Olimpíadas de 1964, mas que foi acusado de "*doping*" de sangue (isto é, recebendo transfusões de hemácias para aumen-

tar artificialmente a sua capacidade de transporte de oxigênio), devido a um hematócrito anormalmente alto. Foi absolvido 30 anos depois, quando pesquisadores identificaram uma mutação ativadora do receptor de eritropoietina em amostras de sangue dele próprio e de sua família.

Tendo em vista o papel dos eritrócitos no transporte de oxigênio, não é surpreendente que a produção de eritropoietina seja desencadeada pela hipoxia. A expressão da eritropoietina é fortemente induzida pelo **fator induzível por hipoxia 1 alfa (HIF-1α)**, que se liga a um elemento intensificador no gene da eritropoietina, ativando a transcrição gênica (Fig. 43.2). A quantidade de HIF-1α no interior de uma célula é acentuadamente influenciada pela pressão de oxigênio local. Em condições de pressão normal ou alta de oxigênio, o HIF-1α é hidroxilado pela prolilhidroxilase (PHD) através de sua atividade de dioxigenase dependente de Fe (II). A prolil hidroxilação do HIF-1α facilita a sua ligação ao complexo von Hippel-Lindau (pVHL) E3 ubiquitina ligase, tornando o HIF-1α um alvo para degradação por proteassomo. Em condições hipóxicas, não ocorre a prolil hidroxilação do HIF-1α; o HIF-1α não se associa ao pVHL e é transferido para o núcleo, onde intensifica a transcrição dos genes induzíveis por hipoxia, incluindo a eritropoietina. Na eritrocitose familiar 2, uma doença autossômica recessiva rara (também denominada *policitemia Chuvash,* em homenagem à população étnica da região do rio Volga médio onde foi descrita pela primeira vez), ambas as cópias de pVHL na linhagem germinativa sofrem mutação, de modo que a associação com o HIF-1α é impedida, reduzindo a taxa de degradação do HIF-1α e levando a níveis elevados de eritropoietina e outros genes-alvo.

Após transcrição e tradução, a proteína eritropoietina de 166 aminoácidos e 18-kDa é glicosilada a 34-39-kDa, a arginina terminal é clivada, e a proteína é secretada e transportada na circulação até a medula óssea. Na medula óssea, liga-se a receptores de eritropoietina expressos sobre a superfície de BFU-E e em todas as células progenitoras e precursoras subseqüentes da linhagem eritróide, incluindo a célula precursora imediata do eritrócito, o **reticulócito**. A seguir, através de uma complexa cascata de sinalização intracelular mediada por JAK-STAT, a ativação do receptor de eritropoietina intensifica a proliferação e a diferenciação das células da linhagem eritróide, incluindo

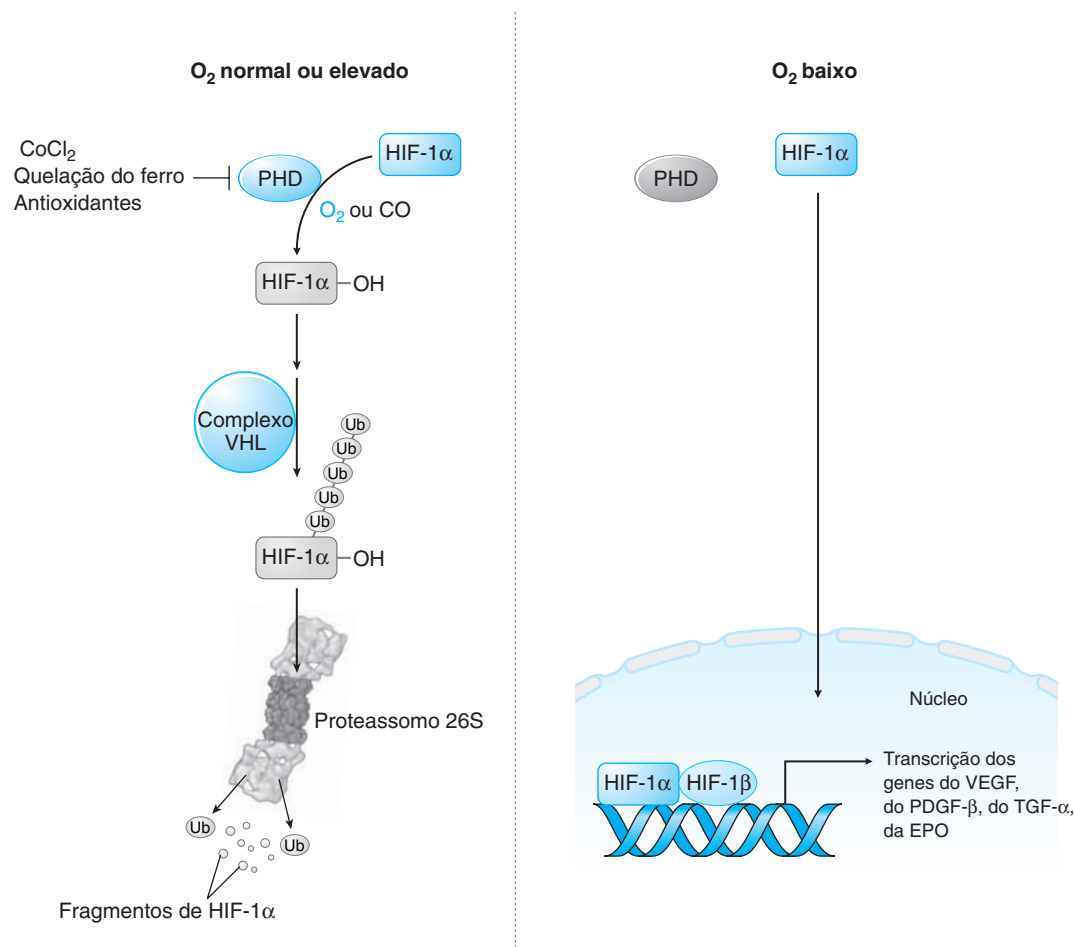



Fig. 43.2 Regulação da síntese de eritropoietina. A síntese de eritropoietina (EPO) pelo rim aumenta quando o conteúdo de oxigênio do sangue apresenta-se baixo, enquanto diminui quando o conteúdo de oxigênio do sangue está normal ou elevado. O sensor fisiológico do O_2 é uma dioxigenase contendo ferro, a prolil hidroxilase (PHD). (Experimentos *in vitro* utilizando $CoCl_2$, quelação do ferro, antioxidantes e CO demonstraram a identidade do sensor de O_2 como sendo uma proteína contendo ferro.) Em condições de O_2 normal ou elevado, a PHD ativada hidroxila resíduos de prolina no fator induzível por hipoxia 1α (HIF-1α). Essa modificação pós-tradução aumenta a ligação do HIF-1α à ubiquitina ligase pVHL (complexo VHL), levando à ubiquitilação (Ub) e degradação proteolítica do HIF-1α pelo proteassomo 26S. Em condições de baixo conteúdo de oxigênio, a prolil hidroxilase é inativada, permitindo o acúmulo de HIF-1α, que é transferido para o núcleo, onde induz a expressão de vários genes, incluindo o gene que codifica a eritropoietina (EPO). Em condições patológicas, como, por exemplo, na presença de doença renal crônica, as células do rim que normalmente sintetizam a EPO estão lesadas. Essas células danificadas são incapazes de sintetizar quantidades adequadas de EPO, mesmo em condições de hipoxia, com conseqüente desenvolvimento de anemia. A EPO humana recombinante pode ser administrada exogenamente para suprir o fator de crescimento ausente e, portanto, tratar a anemia.

a diferenciação terminal dos reticulócitos em eritrócitos. A eritropoiese completa uma alça de retroalimentação negativa na produção de eritropoietina, visto que quanto maior o número de eritrócitos no sangue — isto é, maior o nível de hemoglobina e o hematócrito — maior a capacidade de transporte de oxigênio do sangue. Na ausência de doença cardiopulmonar, a maior capacidade de transporte de oxigênio leva à resolução da hipoxia e, portanto, remove o estímulo para a produção aumentada de eritropoietina.

O Quadro 43.2 relaciona os mecanismos de várias condições patológicas importantes que estimulam ou que inibem a eritropoiese.

PRODUÇÃO DE LEUCÓCITOS (MIELOPOIESE E LINFOPOIESE)

Os **leucócitos** são as células essenciais do sistema imune. Existem duas categorias principais de leucócitos, que correspondem aos dois ramos principais do sistema imune. As células do **ramo inato** do sistema imune incluem os granulócitos (**neutrófilos**, **eosinófilos** e **basófilos**), os **monócitos/macrófagos** e variantes da linhagem de macrófagos. Os neutrófilos são dirigidos contra bactérias, enquanto o alvo dos eosinófilos consiste em parasitos. Os basófilos participam nas respostas de hipersensibilidade. Os macrófagos também estão dirigidos contra bactérias, porém essas células e suas variantes — **células dendríticas**, **células de Langerhans** e **osteoclastos**, entre outras — possuem outras funções importantes. Os macrófagos desempenham um papel-chave na estimulação e regulação de ambos os ramos do sistema imune durante a infecção e a eliminação de restos biológicos. As células dendríticas e as células de Langerhans são importantes na iniciação e especificidade da resposta imune. Essas células transportam antígenos do local de inoculação para os linfonodos, onde as respostas dos linfócitos são coordenadas. Os osteoclastos são essenciais para a reabsorção óssea. As células do **ramo adaptativo** do sistema imune são denominadas **linfócitos**. Existem dois tipos de linfócitos: as células B, que produzem anticorpos, e as células T, que são dirigidas contra células infectadas por vírus e células neoplásicas (entre outras funções). O termo “adaptativo” refere-se à capacidade dessas células de reconhecer e responder a agentes infecciosos específicos e outros alvos (ver Cap. 40).

Todos os leucócitos desenvolvem-se a partir de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes (Fig. 43.1). Sob a influência de fatores de crescimento, essas células-tronco diferenciam-se em **células-tronco mielóides** ou **células-tronco linfóides**. As células-tronco mielóides diferenciam-se ainda nas várias células do ramo inato do sistema imune (bem como em eritrócitos e plaquetas), enquanto as células-tronco linfóides diferenciam-se nas células do ramo adaptativo do sistema imune. Os fatores de crescimento que regulam essas vias de diferenciação são discutidos adiante.

Fatores de Estimulação de Granulócitos

A diferenciação de células-tronco pluripotentes em células-tronco mielóides é promovida por determinados fatores de crescimento de linhagens múltiplas, como o fator de células-tronco e a IL-3. A diferenciação posterior das células-tronco mielóides em neutrófilos e monócitos/macrófagos é controlada pelo fator de crescimento de linhagens múltiplas, o **fator de estimulação de colônias de granulócitos-monócitos (GM-CSF)**, e por fatores de crescimento específicos de linhagem, o **fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF)** e o **fator de estimulação de colônias de monócitos (M-CSF)**. A diferenciação das células-tronco mielóides em eosinófilos é controlada pela **interleucina-5 (IL-5)**.

O GM-CSF possui efeitos relativamente amplos sobre as células da linhagem mielóide. Produzida principalmente por macrófagos e células T, essa glicoproteína de 18 a 29-kDa estimula a diferenciação das células-tronco e células progenitoras mielóides em precursores morfologicamente identificáveis dos eosinófilos, monócitos/macrófagos e neutrófilos. O GM-CSF também intensifica a atividade desses leucócitos maduros e promove a diferenciação dos macrófagos em células de Langerhans. Alguns dos efeitos do GM-CSF são indiretos. Por exemplo, os efeitos do GM-CSF sobre a produção e a função dos neutrófilos podem resultar não apenas da estimulação direta dos precursores dos neutrófilos pelo GM-CSF, mas também da secreção de IL-1 por outras células, estimulada pelo GM-CSF. A exemplo de outros fatores de crescimento, a sinalização do GM-CSF ocorre através da via de sinalização JAK-STAT.

QUADRO 43.2 Condições Patológicas que Estimulam ou que Inibem a Eritropoiese

CONDIÇÃO	MECANISMO
Estimulação da Eritropoiese:	
Sangramento Hemólise Grandes altitudes Doença pulmonar	Induzem hipoxia tecidual
Mutações ativadoras de JAK2 nos distúrbios mieloproliferativos	Aumentam a cascata de sinalização JAK-STAT intracelular
Inibição da Eritropoiese:	
Doença renal crônica	Diminui a síntese de eritropoietina nos rins
Deficiências de ferro, de folato ou de vitamina B_{12} Distúrbios inflamatórios crônicos Anemia sideroblástica Talassemia Infiltração maligna da medula óssea Anemia aplásica, aplasia eritróide pura Toxicidade da medula óssea induzida por fármacos	Diminuem a diferenciação dos eritroblastos e a produção de eritrócitos

O G-CSF possui efeitos mais restritos do que o GM-CSF. O G-CSF é uma glicoproteína de 18-kDa que, à semelhança do GM-CSF, emite sinais através da cascata de sinalização de JAK-STAT. O G-CSF é liberado na circulação por monócitos, macrófagos, células epiteliais e fibroblastos nos locais de infecção. Na medula óssea, o G-CSF estimula a produção de neutrófilos, os quais, por sua vez, aumentam a capacidade do sistema imune de lutar contra a infecção. O G-CSF liberado localmente estimula a fagocitose mediada por neutrófilos.

Os efeitos do M-CSF restringem-se à diferenciação e ativação dos monócitos/macrófagos e suas várias células relacionadas (incluindo um subgrupo de osteoclastos). Em uma alça de retroalimentação positiva, essas células também produzem o M-CSF. O M-CSF existe em isoformas de 70 a 80-kDa e de 40 a 50-kDa com junção alternativa.

A IL-5 é produzida por um subgrupo de células T auxiliares. Esse fator de crescimento promove seletivamente a diferenciação, a aderência, a desgranulação e a sobrevida dos eosinófilos. Assim, acredita-se que a IL-5 possa desempenhar um importante papel na fisiopatologia das reações alérgicas e da asma.

Fatores de Estimulação de Linfócitos

O desenvolvimento e a ativação dos linfócitos são controlados por proteínas reguladoras denominadas **interleucinas**. Até o momento, foram identificados mais de 30 membros dessa família. Os membros da família são numerados da seguinte maneira: IL-1, IL-2 e assim por diante. As interleucinas regulam não apenas a diferenciação dos linfócitos, como também aspectos múltiplos e superpostos das respostas imunes inatas e adaptativas, incluindo a estimulação das células T e dos macrófagos. Várias interleucinas foram anteriormente descritas como fatores de estimulação de granulócitos; outras são discutidas adiante, no contexto da produção de plaquetas.

A **IL-2** e a **IL-7** são duas interleucinas de suma importância para a diferenciação dos leucócitos. A IL-2 é uma proteína de 45-kDa produzida pelas células T. Como ela impulsiona a proliferação das células T e das células B, a IL-2 outrora recebeu muita atenção como imunoestimulante potencial. Entretanto, as pesquisas relativas a essa hipótese mostraram que camundongos com deficiência de IL-2 exibem doenças mais linfoproliferativas do que linfopênicas. Esse achado inesperado ressalta o princípio de que os fatores de crescimento possuem funções distintas *in vivo,* incluindo, como nesse caso, efeitos reguladores ou supressores (tolerogênicos), bem como efeitos estimulantes. Esse achado também assinala o fato de que pode ocorrer proliferação descontrolada se a diferenciação não for normalmente regulada, um processo que pode estar na base de alguns tipos de câncer. A IL-7, que é produzida por células no baço, no timo e no estroma da medula óssea, é um fator de crescimento linfoestimulador de linhagens múltiplas que intensifica o crescimento e a diferenciação das células B e das células T.

As **interferonas** constituem uma segunda família de proteínas reguladoras que modulam o crescimento e a atividade dos linfócitos. A exemplo das interleucinas, essas proteínas podem estimular a atividade das células T e dos macrófagos. As interferonas, que possuem ações antivirais proeminentes, são utilizadas no tratamento de infecções como a hepatite B e a hepatite C (ver Cap. 36). Outros efeitos das interferonas incluem a promoção da diferenciação terminal dos linfócitos, a supressão da divisão celular (em algumas situações) e efeitos citotóxicos diretos sobre as células em condições de estresse. Os três tipos de interferonas — denominadas IFN-α, IFN-β e IFN-γ — possuem ações biológicas diferentes. Os efeitos celulares das interferonas, à semelhança daqueles dos fatores de crescimento, são mediados por receptores específicos de superfície celular e por cascata de transdução de sinais de JAK-STAT.

PRODUÇÃO DE PLAQUETAS (TROMBOPOIESE)

As plaquetas — algumas vezes denominadas **trombócitos** — são essenciais para a formação de coágulos. Essas pequenas células, que carecem de núcleo e que não sintetizam novas proteínas, possuem meia-vida de cerca de 9 ou 10 dias na circulação. À semelhança de todos os elementos figurados do sistema hematopoiético, a produção de plaquetas é controlada por fatores de crescimento de linhagens múltiplas e específicos de linhagem (Fig. 43.3). Os fatores de crescimento de linhagens múltiplas mais importantes que estimulam a produção de plaquetas são a IL-11, a IL-3, o GM-CSF, o fator de células-tronco e a IL-6. De modo não surpreendente, esses fatores também estimulam a produção de eritrócitos, visto que as plaquetas e os eritrócitos compartilham um progenitor comum, a célula CFU-Mis. A transformação das células CFU-Mis em eritrócitos ou plaquetas depende de sua exposição subseqüente a fatores de crescimento específicos de linhagem. A diferenciação em BFU-E e outras células da linhagem eritróide é promovida pela eritropoietina. Por outro lado, a diferenciação em células CFU-Mega e, a seguir, em megacariócitos (que irão formar plaquetas) é promovida pelo fator de crescimento específico de linhagem, a trombopoietina (Fig. 43.1).

Trombopoietina

A trombopoietina (TPO) é produzida no fígado e, em menor grau, no túbulo contornado proximal dos rins. A exemplo da eritropoietina, a trombopoietina é uma proteína intensamente glicosilada (35-kDa), que exerce seu principal efeito sobre uma única linhagem celular; também à semelhança da eritropoietina, a trombopoietina emite seus sinais através de uma cascata de transdução de JAK-STAT. Entretanto, ao contrário da eritropoietina, a sua atividade não é regulada em nível da expressão gênica, visto que a trombopoietina é expressa de modo constitutivo. Com efeito, através de um mecanismo incomum, os

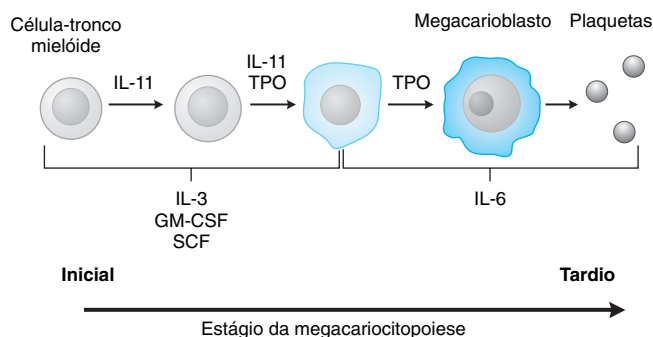



Fig. 43.3 Fatores de crescimento envolvidos na produção de plaquetas. Diversos fatores de crescimento estão envolvidos na produção de plaquetas (megacariocitopoiese). A IL-11 atua primariamente nos estágios iniciais; esse fator de crescimento estimula a produção do GM-CSF e atua de modo sinérgico com a IL-3 e o fator de células-tronco (SCF) para aumentar a proliferação e a diferenciação dos progenitores megacariocíticos. A IL-6 e a trombopoietina (TPO) atuam primariamente nos estágios finais da megacariocitopoiese. A oprelvecina (IL-11 humana recombinante) pode ser utilizada terapeuticamente para aumentar a produção de plaquetas. Como a IL-11 atua em uma etapa inicial da megacariocitopoiese, esse fármaco necessita de vários dias para estimular a produção de novas plaquetas. A TPO recombinante também está em fase de desenvolvimento; espera-se que esse agente aumente a produção de plaquetas dentro de um menor prazo.

níveis de trombopoietina são regulados pelo receptor de trombopoietina (também conhecido como *Mpl*), que é o produto protéico do gene *c-mpl*.

Em termos estruturais e funcionais, o receptor de trombopoietina assemelha-se aos receptores de IL-3, de eritropoietina e do GM-CSF. É encontrado tanto nos progenitores plaquetários — CFU-S, CFU-Mis, CFU-Mega e megacariócitos — quanto nas próprias plaquetas. Todavia, a trombopoietina exerce efeitos diferentes sobre esses tipos celulares. Nos progenitores das plaquetas, a ligação da trombopoietina a seu receptor promove o crescimento e a diferenciação das células. Em contrapartida, os receptores de trombopoietina nas plaquetas atuam como esponjas moleculares para ligar o excesso de trombopoietina e, portanto, evitar a produção excessiva de plaquetas se o seu suprimento estiver adequado. A trombopoietina também aumenta a função plaquetária ao sensibilizar essas células aos efeitos pró-agregadores da trombina e do colágeno (ver Cap. 22).

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

Os fatores de crescimento hematopoiéticos utilizados clinicamente podem ser divididos em dois grupos. No primeiro grupo, são utilizados análogos dos fatores de crescimento recombinantes ou sintéticos no tratamento de deficiências das várias populações de células hematopoiéticas. Esse grupo inclui tanto o G-CSF quanto a eritropoietina administrados à Sra. M. No segundo grupo, alguns fatores de crescimento têm aplicação terapêutica no tratamento de várias neoplasias malignas.

AGENTES QUE ESTIMULAM A PRODUÇÃO DE ERITRÓCITOS

Em virtude das ações específicas da eritropoietina sobre a linhagem eritróide, esse fator de crescimento constitui um candidato óbvio para uso no tratamento de algumas formas de anemia. A anemia pode resultar de inúmeras condições subjacentes que interrompem o processo normal da eritropoiese ou que levam à perda ou destruição prematuras dos eritrócitos maduros (Quadro 43.2). Uma indicação comum para a eritropoietina consiste na doença renal crônica, em que a perda de tecido renal funcional resulta em perda das células responsáveis pela síntese de eritropoietina. Outra indicação potencial da eritropoietina é para o câncer, que pode induzir um estado de resistência relativa à eritropoietina endógena através de mecanismos que podem envolver citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo e anticorpos antieritropoietina. (O câncer também pode causar anemia em decorrência de sangramento, nutrição inadequada e infiltração da medula óssea por células tumorais; com freqüência, essas causas podem ser diagnosticadas e tratadas diretamente.) Com freqüência, a anemia relacionada com o câncer resulta da mielotoxicidade dos agentes quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer. Por conseguinte, a fadiga associada à anemia relacionada com o câncer, como aquela apresentada pela Sra. M, pode ser tratada com eritropoietina em algumas circunstâncias.

Eritropoietina Humana Recombinante (rhEPO) e Darbepoietina (NESP)

Na atualidade, existem dois agentes eritropoiéticos de uso clínico na América do Norte: a **eritropoietina humana recombinante (rhEPO)** (também conhecida como **epoietina alfa**) e a **darbepoietina** (anteriormente conhecida como "proteína nova de estimulação da eritropoiese" ou **NESP**). (A epoietina beta é uma forma diferente de rhEPO obtida por bioengenharia, disponível como agente terapêutico em outras partes do mundo.) A exemplo da eritropoietina endógena, a epoietina alfa e a darbepoietina atuam ao estimular o receptor de eritropoietina, induzindo a eritropoiese. A rhEPO aumenta o nível do hematócrito em pelo menos 6% em 50 a 75% dos pacientes tratados com esse fármaco, dependendo da etiologia da anemia e da dose administrada de rhEPO.

A rhEPO e a darbepoietina são muito semelhantes na sua estrutura; com efeito, os dois agentes só diferem pelo número de grupos de ácido siálico (carboidrato) fixados à proteína. O desenvolvimento da darbepoietina começou com a observação de que um maior número de grupos de ácido siálico confere maior potência à eritropoietina. Os dois grupos adicionais de ácido siálico da darbepoietina também conferiram a esse fármaco uma meia-vida três vezes mais longa que a da eritropoietina, permitindo a sua administração menos freqüente. Ambos os fármacos são proteínas e, portanto, devem ser administrados por via parenteral.

Além de sua função bem caracterizada na estimulação da eritropoiese, a eritropoietina também pode desempenhar um papel na sobrevida das células gliais e neuronais após estímulos nocivos ou lesão isquêmica. Estudos clínicos estão sendo conduzidos sobre os efeitos neuroprotetores da eritropoietina.

A administração da eritropoietina a pacientes não-anêmicos pode levar à policitemia, hiperviscosidade do sangue, acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio. Na década de 1980, 18 jovens ciclistas morreram inesperadamente após a introdução ilegal da eritropoietina no mundo do ciclismo profissional, possivelmente em conseqüência desses eventos adversos. Outro efeito adverso grave de certas preparações de eritropoietina recombinante tornou-se evidente entre 1998 e 2003. Mais de 200 pacientes tratados com uma formulação de eritropoietina recombinante desenvolveram aplasia eritróide pura e produziram anticorpos neutralizantes contra a eritropoietina. A causa exata da resposta imune ainda não está bem elucidada; uma hipótese formulada envolve a exposição de neo-antígenos da eritropoietina em conseqüência de desnaturação parcial da preparação protéica terapêutica. A eritropoietina e a darbepoietina também podem induzir hipertensão, e o uso desses fármacos está contra-indicado para pacientes com hipertensão não controlada. O mecanismo responsável pela hipertensão induzida pela eritropoietina ainda não foi elucidado.

Recentemente, estudos limitados sugeriram que a eritropoietina pode diminuir a sobrevida em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço ou com câncer de mama, a despeito de uma melhora na anemia induzida pela quimioterapia. Os mecanismos e as implicações desses achados permanecem controvertidos. As possíveis explicações podem incluir a expressão do receptor de eritropoietina em algumas células cancerosas, toxicidade sinérgica devido à combinação da eritropoietina com quimioterapia e radioterapia, e aumento da trombogenicidade em associação aos níveis elevados de hemoglobina induzidos pela eritropoietina. Todavia, no momento atual, parece que o uso da rhEPO e da darbepoietina, de acordo com as indicações da bula, proporciona uma assistência de suporte segura e efetiva para pacientes com anemia induzida por quimioterapia.

AGENTES QUE INDUZEM A HEMOGLOBINA FETAL (HbF)

A anemia falciforme caracteriza-se por crises agudas de dor, suscetibilidade aumentada a infecções e anemia hemolítica

profunda. Os eritrócitos que contêm hemoglobina falciforme (HbS) constituem a causa-raiz dessas manifestações clínicas da doença, que começa na infância, quando a HbS começa a ser produzida. Os recém-nascidos e os lactentes com anemia falciforme são assintomáticos, visto que a expressão do gene da globina fetal persiste por muitos meses após o nascimento, mantendo níveis elevados de hemoglobina fetal (HbF). (Em pacientes com anemia falciforme, os níveis típicos de HbF correspondem a 15% da hemoglobina total aos 2 anos de idade, e a 1 a 5% da hemoglobina total nos adultos.) Em concordância com essa observação, os adultos nos quais persiste a expressão da HbF em altos níveis apresentam crises menos freqüentes de dor e anemia mais leve do que aqueles com baixa expressão de HbF. Com base nessas observações, o aumento dos níveis de HbF tornou-se uma meta terapêutica tantalizante.

Em princípio, existem duas abordagens para aumentar a HbF: estimular a expressão da HbF nos adultos e impedir a mudança da expressão da hemoglobina fetal (HbF) para a hemoglobina do adulto (HbS) em crianças. Dois fármacos de uso clínico atual, a **5-azacitidina** e a **hidroxiuréia**, utilizam a primeira abordagem; os **butiratos**, uma classe de fármacos que ainda está em fase de estudos clínicos, pode utilizar ambas as abordagens. Os estudos preliminares sugerem que a 5-azacitidina e a hidroxiuréia podem ser sinérgicas com os butiratos e a eritropoietina, embora esta última deva ser utilizada com cautela em pacientes com anemia falciforme, visto que ela estimula a eritropoiese nas células que contêm tanto HbS quanto HbF.

5-Azacitidina

A 5-azacitidina é um agente de desmetilação do DNA. Na década de 1980, foi constatado que esse fármaco aumentou a produção de HbF para mais de 20% da expressão total de globina em pacientes com anemia falciforme e beta-talassemia. (Estudos teóricos sugerem que a obtenção de um nível de HbF de 30 a 40% tornaria o paciente assintomático.) Acredita-se que a 5-azacitidina atua ao reverter a metilação do gene da globina γ, porém esse mecanismo ainda não foi comprovado. A preocupação relativa ao mecanismo desconhecido de ação da azacitidina e o temor do risco de câncer a longo prazo (a 5-azacitidina também interfere na síntese normal de DNA; ver Cap. 37) dificultaram a aceitação desse fármaco como terapia profilática na anemia falciforme.

Hidroxiuréia

Na década de 1990, a hidroxiuréia foi utilizada pela primeira vez no tratamento da anemia falciforme. A hidroxiuréia, um agente citostático que bloqueia a divisão celular através da inibição da ribonucleotídio redutase, havia sido previamente utilizada no tratamento de distúrbios hematológicos clonais, como a leucemia mielógena crônica e a policitemia vera (ver Cap. 37). Com base nessa experiência, sabia-se que a hidroxiuréia era relativamente segura para administração a longo prazo, mesmo para crianças, e seu principal efeito adverso consistia em mielossupressão dos leucócitos e das plaquetas. A indução da HbF pela hidroxiuréia é mais lenta que a da azacitidina; todavia, a hidroxiuréia mostrou ser efetiva em cerca de 60% dos pacientes com anemia falciforme. Nesses pacientes, a hidroxiuréia aumenta os níveis de HbF em 20% ou mais, diminui a freqüência de crises dolorosas em 50% (de 4,5 a 2,5 por ano, em média) e reduz o número de transfusões necessárias para pacientes que apresentam três ou mais crises por ano. Entretanto, a hidroxiuréia não impede a lesão dos órgãos-alvo nem a ocorrência de acidente vascular cerebral. Em 1998, a hidroxiuréia foi aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para uso no tratamento da anemia falciforme.

A despeito de sua longa história de uso, o mecanismo de ação da hidroxiuréia na anemia falciforme permanece incerto. A hipótese atual é a de que a hidroxiuréia bloqueia a divisão dos precursores eritróides que expressam a HbS, o que desencadeia, de algum modo, a reversão de um padrão fetal de expressão da hemoglobina, na tentativa de manter a produção de eritrócitos. É interessante assinalar que o mecanismo pelo qual a hidroxiuréia aumenta a expressão da HbF não depende da inibição da ribonucleotídio redutase.

Butiratos

Os butiratos (por exemplo, butirato de arginina, fenilbutirato) são ácidos graxos de cadeia curta que inibem histona desacetilases, as enzimas que modificam o DNA, tornando-o inacessível aos fatores de transcrição. Nos estudos clínicos preliminares realizados, foi constatado que os butiratos aumentam os níveis de HbF de 2% para mais de 20%, embora esses agentes aparentemente não sejam efetivos em pacientes com níveis basais de HbF inferiores a 1%. Em animais de laboratório, os butiratos impedem a mudança da HbF para a HbS, e crianças nascidas de mães diabéticas (cujo sangue contém níveis elevados de butiratos) apresentam níveis de HbF mais altos do que o normal. Acredita-se que os butiratos atuam sobre certos fatores de transcrição, propiciando a manutenção ou recuperação de sua atividade. Embora esse mecanismo possa explicar a produção aumentada de HbF em resposta aos butiratos, não explica a seletividade dos butiratos para a produção de HbF em relação à expressão da HbS em pacientes com anemia falciforme.

AGENTES QUE ESTIMULAM A PRODUÇÃO DE LEUCÓCITOS

A ocorrência de uma baixa contagem de neutrófilos, ou **neutropenia,** resulta, com mais freqüência, de uma interferência na divisão das células progenitoras (**mielossupressão**). A leucemia e outras neoplasias malignas que invadem a medula óssea são freqüentemente acompanhadas de neutropenia, que constitui um efeito adverso comum da quimioterapia do câncer. As causas menos comuns de neutropenia incluem transplante de medula óssea, neutropenia congênita e neutropenia associada ao HIV ou à zidovudina. Três agentes foram aprovados para uso no tratamento da neutropenia induzida por câncer e por quimioterapia: o G-CSF humano recombinante (**filgrastim**); a sua forma pegilada de ação longa, o PEG-G-CSF (**PEG-filgrastim**); e o GM-CSF humano recombinante (**sargramostim**).

G-CSF (Filgrastim) e GM-CSF (Sargramostim) Humanos Recombinantes

O filgrastim e o sargramostim são quase idênticos aos fatores de crescimento naturais, o G-CSF e o GM-CSF, e atuam através dos mesmos mecanismos utilizados pelas proteínas endógenas. Apesar de o GM-CSF ser um fator de crescimento de linhagens múltiplas, o principal efeito clínico da administração de GM-CSF ou de GS-CSF consiste em um aumento da contagem absoluta de neutrófilos independente da dose. (O GM-CSF também produz um aumento leve dos eosinófilos, que depende da dose.) Conforme assinalado anteriormente, o G-CSF e o GM-CSF intensificam a atividade microbicida dos neutrófilos,

além de estimular a sua produção. No caso da Sra. M (ver caso descrito na introdução), o filgrastim acelerou a recuperação dos neutrófilos após a quimioterapia e aumentou a capacidade dos neutrófilos de combater a infecção. O G-CSF e o GM-CSF também mobilizam as células-tronco hematopoiéticas da medula óssea para a circulação periférica; por esse motivo, ambos são freqüentemente utilizados antes da coleta de células-tronco para transplante. Os efeitos imuno-estimuladores do GM-CSF incentivaram a realização de pesquisa sobre a sua capacidade de aumentar a atividade imune antitumoral.

Um análogo do filgrastim foi conjugado com polietileno glicol (PEG). Esse análogo, o PEG-filgrastim, é metabolizado mais lentamente do que a molécula nativa. Por conseguinte, o PEGfilgrastim pode ser administrado em injeção única, que equivale funcionalmente a múltiplas doses diárias de filgrastim.

O principal efeito adverso do G-CSF humano recombinante consiste em dor óssea, que desaparece com a interrupção do fármaco. O risco teórico de que o G-CSF possa induzir leucemia mielógena aguda (LMA) ou síndrome mielodisplásica (SMD) permanece controvertido. Em geral, estudos de observação não sustentam a existência de um risco aumentado, porém um estudo de pacientes com câncer de mama tratadas com quimioterapia demonstrou um aumento de cinco vezes na incidência de LMA/SMD nas pacientes tratadas com G-CSF. Entretanto, é preciso assinalar que essas pacientes também receberam uma dose de ciclofosfamida mais alta do que as pacientes que não desenvolveram LMA/SMD. O GM-CSF está associado a febre, artralgia, edema e derrame pleural e pericárdico. O G-CSF e o GM-CSF são proteínas e, portanto, devem ser administrados por via parenteral, tipicamente com injeção diária durante várias semanas.

AGENTES QUE ESTIMULAM A PRODUÇÃO DE PLAQUETAS

A ocorrência de uma baixa contagem de plaquetas ou **trombocitopenia** constitui um efeito adverso importante de numerosos agentes quimioterápicos para o câncer, limitando, em certas ocasiões, as doses que podem ser administradas com segurança aceitável e tolerabilidade. As complicações da trombocitopenia consistem em aumento do risco de sangramento e necessidade de transfusão de plaquetas; por sua vez, a transfusão de plaquetas está associada a um risco aumentado de infecção, reação febril e, raramente, doença de enxerto-*versus*-hospedeiro.

As pesquisas no manejo farmacológico da trombocitopenia induzida por quimioterapia foram direcionadas para análogos da trombopoietina: a **trombopoietina humana recombinante (rhTPO)** e o **fator de desenvolvimento e crescimento dos megacariócitos humano recombinante pegilado (PEG-rHuMGDF)**. Um fármaco oral de molécula pequena, que estimula diretamente o receptor de TPO, também está sendo objeto de estudos clínicos. Todavia, até o momento, apenas a **IL-11 humana recombinante (rhIL-11** ou o **oprelvecina**) foi aprovada pela FDA para uso clínico. Todos esses fármacos têm o potencial de aumentar a megacariocitopoiese (produção de plaquetas) de uma maneira que depende da dose; apesar desses fármacos estimularem algumas células precursoras multipotentes, bem como condicionadas, eles não aumentam significativamente o hematócrito nem a contagem de leucócitos. É importante assinalar que todos esses agentes devem ser administrados de modo profilático, visto que o início de sua atividade é tardio, com intervalo de 1 a 3 semanas até a contagem plaquetária atingir o seu valor máximo. As pesquisas atuais identificaram vários ligantes de pequenas moléculas para o receptor de TPO, como o hidrazinonaftaleno e o azonaftaleno, que poderiam servir como compostos condutores para o desenvolvimento de novos fármacos.

Trombopoietina e Análogos Farmacológicos

A clonagem do gene da trombopoietina, em 1994, levou ao desenvolvimento de dois análogos da trombopoietina. O primeiro deles, o rhTPO, é um análogo glicosilado de comprimento total; o segundo, o PEG-rHuMGDF, consiste nos 163 aminoácidos N-terminais da trombopoietina, conjugados com polietileno glicol (PEG). À semelhança da trombopoietina natural, tanto o rhTPO quanto o PEG-rHuMGDF ligam-se ao Mpl (o receptor endógeno da trombopoietina, assim designado em virtude de seu papel na leucemia mieloproliferativa murina), e a ativação do receptor Mpl constitui a base para o efeito desses fármacos. Tanto o rhTPO quanto o PEG-rHuMGDF foram testados como agentes profiláticos para minimizar a trombocitopenia induzida por quimioterapia, e ambos podem produzir um aumento de 2 a 10 vezes na contagem de plaquetas.

Uma advertência é o fato de que a estimulação da produção de plaquetas pode levar à trombose, se as plaquetas produzidas também forem ativadas. Um estudo clínico de pequeno porte do PEG-rHuMGDF sugeriu que esse fármaco é seguro no tratamento da trombocitopenia associada à LMA, embora as células da LMA também possam expressar o receptor de TPO. Recentemente, as variantes da TPO natural produzidas por bioengenharia intensa (por exemplo, PEG-rHuMGDF) tiveram o seu desenvolvimento clínico abandonado, devido a um risco excessivo de desenvolvimento de auto-anticorpos anti-TPO, passíveis de suprimir a produção natural de plaquetas. O teste do rhTPO de comprimento total prossegue, e, até o momento, não há relato de produção de anticorpos neutralizantes em pacientes tratados com esse agente de bioengenharia leve, que só difere da TPO humana nativa pelo seu padrão de glicosilação.

Interleucina-11 [rhIL-11 (Oprelvecina)]

Embora a capacidade da IL-11 de estimular a diferenciação das células-tronco mielóides possa, teoricamente, tornar essa proteína um fator de crescimento de linhagens múltiplas, a IL-11 humana recombinante (rhIL-11), também denominada **oprelvecina**, tem sido utilizada, na prática clínica, para estimular a produção de plaquetas. A forma recombinante da IL-11, que é produzida na *Escherichia coli*, só difere da IL-11 natural pela ausência do resíduo de prolina N-terminal. A rhIL-11 produz aumento dependente da dose na contagem de plaquetas, bem como no número de megacariócitos na medula óssea. A principal aplicação clínica da rhIL-11 consiste na prevenção da trombocitopenia em pacientes que irão ser submetidos a quimioterapia. O objetivo prático do tratamento é manter a contagem plaquetária acima de 20.000/μL (faixa normal: 150.000 a 450.000/μL), a fim de minimizar o risco de sangramento potencialmente fatal.

O uso da rhIL-11 está associado a efeitos adversos significativos, particularmente fadiga e retenção hídrica. Foi também observada a ocorrência de fibrilação atrial, e a rhIL-11 deve ser utilizada com cautela em todo paciente com cardiopatia subjacente. As ações indesejáveis da rhIL-11 provavelmente resultam dos efeitos pleiotrópicos desse fator sobre os receptores distribuídos fora do sistema hematopoiético. Não se sabe ao certo se o benefício terapêutico desse agente supera o risco de seus efeitos adversos sistêmicos.

AGENTES IMUNOMODULADORES COM APLICAÇÕES ANTINEOPLÁSICAS

Interferonas

A investigação clínica levou ao uso de interferonas como agentes terapêuticos contra diferentes neoplasias malignas, com sucesso moderado. Todavia, em virtude dos efeitos múltiplos e superpostos dessas proteínas, é difícil estabelecer o mecanismo de ação desses fármacos em qualquer situação clínica particular. Foi formulada a hipótese de que a indução de imunidade antitumoral, a diferenciação terminal de células tumorais e os efeitos citotóxicos diretos podem desempenhar um importante papel no tratamento de diferentes neoplasias malignas. As interferonas também são utilizadas no tratamento de certas infecções virais e são discutidas de modo mais pormenorizado no Cap. 36.

Levamisol

O **levamisol** era conhecido como agente anti-helmíntico várias décadas antes da descoberta de seus efeitos antineoplásicos. Em combinação com o antimetabólito 5-fluoruracila (ver Cap. 37), esse fármaco está atualmente aprovado para uso no tratamento do câncer de cólon. Embora seu mecanismo de ação permaneça incerto, acredita-se que o levamisol induz os macrófagos e as células T a secretar citocinas (como a IL-1) e outros fatores que suprimem o crescimento de tumores.

Interleucina-2

A interleucina-2 (IL-2) foi aprovada pela FDA para o tratamento do melanoma. Todavia, em doses terapêuticas, essa citocina possui eficácia relativamente baixa e toxicidade relativamente alta. Ver o Cap. 44 para informações mais detalhadas sobre a IL-2.

Tretinoína

A **tretinoína**, ou ácido retinóico todo-trans (ATRA), é um ligante do receptor de ácido retinóico (RAR). O ATRA é utilizado no tratamento da leucemia pró-mielocítica aguda. Essa doença caracteriza-se por uma translocação de t(15;17), em que parte do gene *RAR*α sofre fusão com o gene *PML*, criando uma proteína de fusão que induz bloqueio na diferenciação e, portanto, propicia o desenvolvimento de leucemia. O tratamento com ATRA estimula a diferenciação dessas células em granulócitos mais normais. Em alguns pacientes, a indução da diferenciação pode levar a uma produção excessiva e potencialmente fatal de leucócitos. O ATRA também pode induzir uma síndrome rapidamente progressiva de febre, angústia respiratória aguda com infiltrados pulmonares, edema, ganho ponderal e falência de múltiplos sistemas orgânicos. Com freqüência, o tratamento com glicocorticóides em altas doses trata efetivamente essa síndrome de ATRA.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

A produção de células do sistema hematopoiético — eritrócitos, leucócitos (neutrófilos, monócitos, linfócitos e outros tipos celulares) e plaquetas — é controlada por uma variedade de proteínas, denominadas fatores de crescimento. A quimioterapia para o câncer, a infiltração maligna da medula óssea e outras condições podem produzir deficiências (anemia, neutropenia e/ou trombocitopenia) nessas populações de células. Os agentes atualmente utilizados no tratamento dessas deficiências consistem em análogos recombinantes dos fatores de crescimento naturais. Assim, os análogos da eritropoietina, a rhEPO e a darbepoietina, são utilizados no tratamento da anemia; os análogos do G-CSF e do GM-CSF, o filgrastim e o sargramostim tratam a neutropenia; e a rhIL-11 e o análogo da trombopoietina, a rhTPO, são utilizados no tratamento da trombocitopenia. Vários fármacos que afetam o sistema hematopoiético também são utilizados no tratamento da anemia falciforme, uma doença autossômica recessiva comum, causada por uma mutação pontual no gene da globina β. Esses agentes (hidroxiuréia, 5-azacitidina) aumentam a expressão da hemoglobina fetal (HbF) e, dessa maneira, restauram a estrutura e a função normais dos eritrócitos. Vários outros fármacos, incluindo formas recombinantes das proteínas interferonas imunoestimuladoras, o levamisol e o ácido retinóico, são utilizados no tratamento de certos cânceres, embora seus mecanismos precisos de ação permaneçam desconhecidos.

Outros agentes capazes de ativar a hematopoiese continuam sendo identificados. As evidências pré-clínicas recentes sugerem que as injeções diárias de um análogo do paratormônio (PTH 1-34) promovem o desenvolvimento das células sangüíneas, talvez ao ativar receptores estimuladores nos osteoblastos adjacentes às células-tronco hematopoiéticas. Essas observações levaram a estudos clínicos do PTH visando ao aumento da produção de células-tronco para transplante e proteção das células-tronco hematopoiéticas dos efeitos citotóxicos da quimioterapia. Os estudos planejados para identificar as complexas funcionalidades superpostas dessas proteínas reguladoras hematopoiéticas provavelmente irão proporcionar, no futuro, uma fonte de intervenções farmacológicas mais seletivas.

■ *Leituras Sugeridas*

Demetri GD. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer* 2001;84:31–37. (*Revisão do uso e da efetividade da eritropoietina humana recombinante*.)

Demetri GD. Pharmacologic treatment options in patients with thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2000;37:11–18. (*Revisão da terapia da trombocitopenia*.)

Egrie JC, Browne JJ. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br J Cancer* 2001;84:3–10. (*Revisão do desenvolvimento da darbepoietina*.)

Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9392):1255–1260. (*Descrição de desfecho desfavorável de pacientes com câncer de cabeça e pescoço que receberam epoietina beta*.)

Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med* 2006;354:2034–2045. (*Revisão dos fatores de crescimento hematopoiéticos*.)

Leyland-Jones B. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003;4:459–460. (*Descrição de desfecho desfavorável de pacientes com câncer de mama que receberam epoietina alfa*.)

Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187–3205. (*Diretrizes da American Society of Clinical Oncology para o uso de fatores de crescimento mielóides*.)

Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1211–1220. (*Evidências da efetividade clínica da darbepoietina*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 43 Farmacologia da Hematopoiese e Imunomodulação

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
AGENTES QUE ESTIMULAM A PRODUÇÃO DE ERITRÓCITOS ***Mecanismo — Ativam o receptor de eritropoietina e estimulam a eritropoiese***				
Eritropoietina (epoietina alfa) **Darbepoietina**	Anemia associada ao câncer Anemia induzida por quimioterapia Anemia da doença renal crônica	*Arritmia cardíaca ou insuficiência cardíaca em pacientes com insuficiência renal, distúrbio trombótico, dispnéia, desidratação, febre* Hipertensão, edema, distúrbio gastrintestinal, cefaléia, fadiga	Hipertensão não-controlada e encefalopatia hipertensiva	A darbepoietina possui maior número de grupos de ácido siálico, conferindo-lhe uma meia-vida mais longa A epoietina beta está disponível fora dos Estados Unidos A administração de eritropoietina a pacientes não-anêmicos pode levar ao desenvolvimento de policitemia, hiperviscosidade do sangue e acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio Podem ser utilizadas de modo abusivo por atletas
AGENTES QUE INDUZEM A HEMOGLOBINA FETAL ***Mecanismo — A 5-azacitidina pode reverter a metilação do gene da gamaglobulina, levando à expressão aumentada da HbF; a hidroxiuréia pode bloquear a divisão dos precursores eritróides que expressam a HbS, levando a um aumento na expressão de HbF***				
5-Azacitidina	Ver Cap. 37			
Hidroxiuréia	Anemia falciforme Leucemia mielóide crônica refratária Câncer de cabeça e pescoço Melanoma maligno Carcinoma ovariano	*Mielossupressão, úlcera cutânea, leucemia secundária com uso a longo prazo*	Depressão grave da medula óssea Vacina de rotavírus vivo	O mecanismo do efeito terapêutico no tratamento do câncer parece envolver a inibição da ribonucleotídio redutase O mecanismo do efeito terapêutico na anemia falciforme permanece incerto
AGENTES QUE ESTIMULAM A PRODUÇÃO DE LEUCÓCITOS ***Mecanismo — Fatores de crescimento de linhagens múltiplas (GM-CSF) ou específicos de linhagem (G-CSF) que estimulam a mielopoiese. O principal efeito do GM-CSF e do G-CSF consiste em elevar as contagens de neutrófilos; o GM-CSF também aumenta as contagens de eosinófilos***				
Filgrastim (rhG-CSF) **PEG-filgrastim**	Neutropenia Coleta de células-tronco do sangue periférico	*Doença da hemoglobina S com crises, vasculite da pele, síndrome de angústia respiratória aguda, ruptura esplênica* Dor óssea, doença semelhante à influenza, náusea e vômitos	Hipersensibilidade a proteínas derivadas de *E. coli* ou ao filgrastim	O PEG-filgrastim é uma formulação pegilada com meia-vida mais longa O G-CSF e o GM-CSF intensificam a atividade microbicida dos neutrófilos, além de estimular sua produção
Sargramostim (rhGM-CSF)	Neutropenia Coleta de células-tronco do sangue periférico	*Reação alérgica, hipotensão, taquicardia, dispnéia* Dor óssea, febre, artralgia, edema, derrame pleural e pericárdico	Quimioterapia ou radioterapia concomitantes (ou dentro de 24 horas antes ou depois) Blastos mielóides leucêmicos em excesso (>10%) no sangue ou na medula óssea Hipersensibilidade ao GM-CSF ou a produtos derivados de levedura	O GM-CSF também produz um aumento leve e dependente da dose no número de eosinófilos
AGENTES QUE ESTIMULAM A PRODUÇÃO DE PLAQUETAS ***Mecanismo — Ver fármaco específico***				
Análogos da trombopoietina **rhTPO** **PEG-rHuMGDF**	Agentes em fase de investigação para a prevenção da trombocitopenia grave induzida por quimioterapia	Em fase de investigação; risco teórico de trombose	Em fase de investigação	Tanto a rhTPO quanto o PEG-rHuMGDF ligam-se ao Mpl, o receptor endógeno de trombopoietina, ativando-o A rhTPO é um análogo glicosilado de comprimento total da trombopoietina O PEG-rHuMGDF consiste nos 163 aminoácidos N-terminais da trombopoietina, conjugados com polietileno glicol (PEG)

Oprelvecina (rhIL-11)	Prevenção da trombocitopenia grave induzida por quimioterapia	*Retenção hídrica, fibrilação atrial* Candidíase oral, hiperemia da conjuntiva, fadiga	Hipersensibilidade à oprelvecina	Difere da IL-11 natural pela ausência do resíduo de prolina N-terminal A rhIL-11 produz aumento dependente da dose na contagem de plaquetas e no número de megacariócitos na medula óssea
AGENTES IMUNOMODULADORES COM APLICAÇÕES ANTINEOPLÁSICAS ***Mecanismo — Ver fármaco específico***				
Interferonas	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 36			
Levamisol	Câncer de cólon (em associação com 5-fluoruracila)	*Leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, convulsões, dermatite esfoliativa* Distúrbio gastrintestinal, artralgia, tontura	Hipersensibilidade ao levamisol	Acredita-se que induz os macrófagos e as células T a secretar citocinas (como a IL-1) e outros fatores que suprimem o crescimento de tumores
IL-2	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 44			
Tretinoína	Leucemia pró-mielocítica aguda Acne vulgar Rugas finas na face (aplicação tópica)	*Síndrome do ATRA (febre, angústia respiratória aguda com infiltrados pulmonares, edema e ganho ponderal e falência de múltiplos sistemas orgânicos), leucocitose, pseudotumor cerebral, febre, dor óssea, arritmias cardíacas* Ressecamento intenso da pele e das mucosas, hiperlipidemia, aumento nas provas de função hepática, fadiga	Hipersensibilidade à tretinoína e aos parabenos	A tretinoína é um ácido retinóico todo-trans (ATRA) que propicia a diferenciação das células pró-mielocíticas em granulócitos mais normais É também utilizada amplamente no tratamento da acne vulgar moderada a grave

44

Farmacologia da Imunossupressão

Ehrin J. Armstrong e Lloyd B. Klickstein

Introdução
Caso
Fisiopatologia
Transplante
Rejeição de Órgãos Sólidos
Doença Enxerto *Versus* Hospedeiro (DEVH)
Auto-Imunidade
Classes e Agentes Farmacológicos
Inibidores da Expressão Gênica
Glicocorticóides
Agentes Citotóxicos
Antimetabólitos
Agentes Alquilantes
Inibidores Específicos da Sinalização dos Linfócitos
Ciclosporina e Tacrolimo
Sirolimo
Inibição das Citocinas
Inibidores do TNF-α
Inibidores da IL-1
Depleção de Células Imunes Específicas
Anticorpos Policlonais
Anticorpos Monoclonais
LFA-3
Inibição da Co-Estimulação
Abatacept
Bloqueio da Adesão Celular
Efalizumab
Natalizumab
Inibição da Ativação do Complemento
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Os pacientes com doença auto-imune e aqueles que receberam transplantes de tecido ou de órgãos necessitam de tratamento com agentes imunossupressores. Os agentes imunossupressores vêm sendo utilizados há mais de 50 anos e começaram com os corticosteróides, os antimetabólitos e os agentes alquilantes. Esses primeiros fármacos ajudavam no tratamento de afecções anteriormente incuráveis, porém a sua falta de especificidade levou a numerosos efeitos adversos graves. No decorrer desses últimos 20 anos, o campo da imunossupressão passou a utilizar inibidores específicos da imunidade, que afetam vias imunológicas distintas. Essa mudança é importante, visto que propiciou uma maior eficácia e redução da toxicidade desses agentes, e visto que, com a descoberta dos mecanismos desses fármacos, foram adquiridos maiores conhecimentos sobre o modo de atuação do sistema imune.

■ Caso

A Sra. W tinha 59 anos de idade quando foi submetida a transplante de coração na primavera de 1990, devido à insuficiência cardíaca decorrente de insuficiência mitral crônica grave. O esquema imunossupressor inicial consistiu em ciclosporina, glicocorticóides e azatioprina. A evolução nos primeiros três meses após o transplante foi excelente; entretanto, a Sra. W começou a ter anorexia, e o ecocardiograma revelou uma queda significativa da fração de ejeção cardíaca. A dose de glicocorticóide foi aumentada, houve melhora da fração de ejeção e ela recebeu alta.

Quatro meses após a cirurgia, a Sra. W é internada com dispnéia e fadiga. A biópsia do ventrículo direito demonstra evidências de rejeição aguda moderada, com áreas localizadas de infiltração linfocítica e necrose. A paciente é tratada com um ciclo de 10 dias de OKT3 (um anticorpo monoclonal contra as células T), que produz efeitos adversos, que consistem em febre, mialgias, náusea e diarréia. A paciente também se queixa: "Esse OKT3 me deixa sonolenta." A Sra. W tem alta após a melhora de seu estado cardíaco. Entretanto, poucos meses depois, ela volta ao hospital com dispnéia e fadiga. Embora a biópsia do ventrículo direito não demonstre nenhuma evidência de rejeição, há, entretanto, suspeita da rejeição com base na sua história e sintomas. Efetua-se um teste para a presença de anticorpos anti-OKT3; como não se detecta nenhum anticorpo neutralizante, administra-se um segundo ciclo de OKT3, e os sintomas desaparecem.

Em dezembro de 2000, a Sra. W chega ao hospital para se submeter a seu exame anual regular. Está em boa saúde e toma um esquema imunossupressor basal de ciclosporina, azatioprina e glicocorticóides. Não há evidências de rejeição desde 1990. A angiografia coronária revela artérias coronárias perfeitamente normais, talvez como resultado da estrita manutenção dos níveis plasmáticos de lipídios exigida pelos médicos. Todavia, os níveis sangüíneos de uréia (BUN) e de creatinina estão elevados, indicando lesão dos

rins. Devido à sua doença renal, a dose de ciclosporina da Sra. W é diminuída, e ela começa a tomar sirolimo. No decorrer dos próximos dois anos, os níveis de creatinina permanecem estáveis, e ela pode aproveitar seu tempo com os netos.

QUESTÕES

- **1.** De que maneira cada um dos fármacos prescritos para a Sra. W diminui a probabilidade de rejeição?
- **2.** Por que a Sra. W apresentou febre, mialgias, náusea e diarréia após a administração de OKT3?
- **3.** Por que foi realizado um teste para anticorpos neutralizantes antes de a Sra. W receber o segundo ciclo de OKT3?
- **4.** Qual a provável causa da doença renal da Sra. W? Por que a dose de ciclosporina foi reduzida e foi acrescentado sirolimo ao esquema imunossupressor?

FISIOPATOLOGIA

TRANSPLANTE

O primeiro transplante realizado com sucesso em seres humanos foi um transplante de rim entre gêmeos idênticos. Não foi utilizada nenhuma supressão, e ambos os gêmeos tiveram uma boa evolução. Na atualidade, a maior parte dos transplantes de órgãos é efetuada entre indivíduos não-aparentados. Os tecidos do doador e do receptor expressam moléculas MHC da classe I diferentes, e, por conseguinte, as células imunes do receptor reconhecem o tecido transplantado como estranho. Esse processo, denominado **aloimunidade**, ocorre quando o sistema imunológico do receptor ataca um órgão transplantado. No caso de um transplante de medula óssea ou de células-tronco, pode ocorrer **doença enxerto *versus* hospedeiro (DEVH)** quando os linfócitos do doador desencadeiam um ataque aos tecidos do receptor.

Rejeição de Órgãos Sólidos

A rejeição de transplantes de órgãos sólidos pode ser dividida em três fases, de acordo com o momento de início. Essas fases — **rejeição hiperaguda**, **aguda** e **crônica** — são causadas por diferentes mecanismos e, portanto, são tratadas de modo diferente. As três seções que se seguem examinam cada um desses processos, e o Quadro 44.1 fornece um resumo das diferenças.

Rejeição Hiperaguda

A **rejeição hiperaguda** é mediada por anticorpos pré-formados do receptor contra antígenos do doador. Como esses anticorpos estão presentes por ocasião do transplante do órgão, a rejeição hiperaguda ocorre quase imediatamente após reperfusão do órgão transplantado. Com efeito, o cirurgião pode observar as alterações no órgão dentro de poucos minutos após o restabelecimento do fluxo sangüíneo. A aparência rosada, sadia e normal do órgão transplantado torna-se rapidamente cianótica, mosqueada e flácida. Essa rápida alteração resulta da ativação do complemento pela ligação dos anticorpos às células endoteliais do órgão transplantado, resultando em trombose e isquemia. Com mais freqüência, a rejeição hiperaguda é mediada por anticorpos do receptor que reagem com antígenos de grupo sangüíneo no órgão do doador (p. ex., doador de tipo AB para um receptor de tipo O). A tipagem sangüínea entre doador e receptor impede a ocorrência de rejeição hiperaguda; por conseguinte, o tratamento farmacológico para rejeição hiperaguda tipicamente não é necessário. A rejeição hiperaguda também ocorre no xenotransplante (isto é, transplante de órgãos entre espécies, como coração de porco transplantado em receptor humano) devido à presença de anticorpos humanos pré-formados que reagem contra proteínas e carboidratos antigênicos expressos pela espécie doadora.

Rejeição Aguda

A rejeição aguda possui componentes celulares e humorais. A **rejeição celular aguda** é mediada por células T citotóxicas e provoca lesão intersticial, bem como vascular. Essa resposta celular é observada, com mais freqüência, nos primeiros meses após o transplante. A imunossupressão das células T é altamente efetiva para prevenir ou limitar a ativação do sistema imunológico do receptor pelo órgão transplantado, impedindo, assim, a ocorrência de rejeição celular aguda. Na **rejeição humoral aguda**, as células B do receptor tornam-se sensibilizadas aos antígenos do doador no órgão transplantado e produzem anticorpos dirigidos contra esses aloantígenos depois de um período de 7 a 10 dias. Tipicamente, a resposta humoral é dirigida contra células endoteliais e, por esse motivo, é também conhecida como **rejeição vascular aguda**. À semelhança da rejeição celular aguda, a rejeição humoral aguda geralmente pode ser evitada pela imunossupressão do receptor após o transplante. Entretanto, mesmo com imunossupressão, podem ocorrer episódios de rejeição aguda dentro de meses ou até mesmo anos após a realização do transplante.

QUADRO 44.1 Formas de Rejeição Imune

	REJEIÇÃO HIPERAGUDA	REJEIÇÃO AGUDA	REJEIÇÃO CRÔNICA
Mecanismo	Os anticorpos pré-formados do receptor reagem com antígenos do doador e ativam o complemento	*Celular* — Os antígenos do doador ativam as células T do receptor *Humoral* — O receptor produz uma resposta humoral contra os antígenos do doador	Desconhecido, porém acredita-se que seja causada pela inflamação crônica resultante da resposta das células T aos antígenos do doador
Tempo de evolução	Minutos a horas	Semanas a meses	Meses a anos
Forma de supressão	Tipagem sangüínea do doador e do receptor	Imunossupressão	No momento atual, não pode ser suprimida

Rejeição Crônica

Acredita-se que a **rejeição crônica** seja de natureza tanto humoral quanto celular. A rejeição crônica só ocorre dentro de meses ou anos após o transplante. Como tanto a rejeição hiperaguda quanto a rejeição aguda são geralmente bem controladas através de tipagem do doador/receptor e terapia imunossupressora, a rejeição crônica constitui, hoje em dia, a patologia mais comum e potencialmente fatal associada ao transplante de órgãos.

Acredita-se que a rejeição crônica resulte de inflamação crônica causada pela resposta das células T ativadas aos antígenos do doador. As células T ativadas liberam citocinas, que recrutam macrófagos para o enxerto. Esses macrófagos induzem inflamação crônica, levando à proliferação da íntima da vasculatura e formação de cicatriz do tecido do enxerto. As alterações crônicas levam finalmente à falência irreversível do órgão. Outros fatores não imunes que contribuem podem incluir isquemia-lesão de reperfusão e infecção.

Na atualidade, não se dispõe de nenhum tratamento efetivo para eliminar a rejeição crônica. Entretanto, acredita-se que várias terapias experimentais tenham uma probabilidade razoável de reduzir a rejeição crônica. A possibilidade de desenvolvimento de tolerância através de eliminação da co-estimulação (ver adiante) é particularmente promissora.

Doença Enxerto *Versus* Hospedeiro (DEVH)

A leucemia, a imunodeficiência primária e outras afecções podem ser tratadas com transplante de medula óssea ou de células-tronco periféricas. Nesse procedimento, a função hematopoiética e a função imunológica são restauradas após erradicação da medula óssea do paciente com quimioterapia e/ou radioterapia agressivas. A DEVH constitui uma importante complicação do transplante de medula óssea ou de células-tronco alogênicas. A DEVH é uma reação inflamatória aloimune desencadeada quando as células imunes transplantadas atacam as células do receptor. A gravidade da DEVH varia de leve a potencialmente fatal e acomete tipicamente a pele (exantema), o trato gastrintestinal (diarréia), os pulmões (pneumonite) e o fígado (doença venoclusiva). Com freqüência, é possível melhorar a DEVH através de remoção das células T da medula óssea do doador antes do transplante. A DEVH leve a moderada também pode ser benéfica quando as células imunes do doador atacam células tumorais do receptor que sobreviveram à quimioterapia e radioterapia agressivas. (No caso da leucemia, esse processo é denominado **efeito enxerto *versus* leucemia** ou **EVL**.) Por conseguinte, embora a remoção das células T do doador do "enxerto" reduza o risco de DEVH, isso pode não constituir a melhor abordagem para os transplantes de medula óssea utilizados na terapia antineoplásica.

AUTO-IMUNIDADE

Ocorrem doenças auto-imunes quando o sistema imune do hospedeiro ataca seus próprios tecidos, considerando erroneamente o antígeno próprio como estranho. O resultado típico consiste em inflamação crônica no(s) tecido(s) que expressa(m) o antígeno.

As doenças auto-imunes são mais comumente causadas por uma perda da autotolerância, tanto central quanto periférica. A **tolerância central** refere-se à deleção clonal específica de células T e B auto-reativas durante o seu desenvolvimento a partir de células precursoras no timo e na medula óssea. A tolerância central assegura que não haverá desenvolvimento da maioria das células T e B auto-reativas imaturas em clones auto-reativos. Todavia, o timo e a medula óssea não expressam todos os antígenos do organismo; algumas proteínas são apenas expressas em tecidos específicos. Por esse motivo, a **tolerância periférica** também é importante. A tolerância periférica resulta da deleção de células T auto-reativas por apoptose mediada por ligante Fas-Fas, ativação das células T supressoras ou indução de anergia das células T, devido à apresentação de antígeno na ausência de co-estimulação.

Embora a perda da tolerância esteja na base de praticamente todas as doenças auto-imunes, o estímulo que leva a essa perda freqüentemente não é conhecido. Os fatores genéticos podem desempenhar algum papel, visto que a presença de certos subtipos de MHC pode predispor as células T à perda de autotolerância. Por exemplo, o antígeno leucocitário humano (HLA)-B27 está causalmente relacionado com muitas formas de espondilite auto-imune. Várias outras doenças auto-imunes estão ligadas a *loci* HLA específicos, sustentando uma associação, senão um papel causal, para a predisposição genética à auto-imunidade. O **mimetismo molecular**, através do qual epítopos de agentes infecciosos assemelham-se aos antígenos próprios, pode também levar a uma perda da tolerância, podendo constituir o mecanismo subjacente na glomerulonefrite pós-estreptocócica. Foram também sugeridos diversos outros processos passíveis de levar à auto-imunidade, incluindo falha da apoptose das células T, ativação de linfócitos policlonais e exposição a auto-antígenos crípticos. Os detalhes desses mecanismos estão além do propósito deste livro; entretanto, o resultado de cada um deles consiste em *perda da tolerância*.

Uma vez comprometida a autotolerância, a expressão específica da auto-imunidade pode assumir três formas gerais (Quadro 44.2). Em algumas doenças, a produção de auto-anticorpos contra o antígeno específico provoca opsonização anticorpo-dependente das células no órgão-alvo, com citotoxicidade subseqüente. Um exemplo é a síndrome de Goodpasture, que resulta da produção de auto-anticorpos dirigidos contra o colágeno do tipo IV na membrana basal dos glomérulos renais. Em algumas síndromes de vasculite auto-imunes, ocorre depósito de complexos de antígeno anticorpo nos vasos sangüíneos, causando inflamação e lesão dos vasos. Dois exemplos de doenças por imunocomplexos são a crioglobulinemia essencial mista e o lúpus eritematoso sistêmico. Por fim, as doenças mediadas por células T são causadas por células T citotóxicas que reagem com um auto-antígeno específico, resultando em destruição do(s) tecido(s) que expressa(m) esse antígeno. Um exemplo é o diabetes melito tipo I, em que as células T citotóxicas reagem contra auto-antígenos nas células β do pâncreas.

A terapia farmacológica para as doenças auto-imunes ainda não se contrapõe à notável especificidade do processo biológico agressor. Os agentes farmacológicos atualmente disponíveis provocam, em sua maioria, imunossupressão generalizada e não são dirigidos contra a fisiopatologia específica. A melhor compreensão das vias moleculares que levam às doenças auto-imunes deverá revelar novos alvos farmacológicos que poderão ser utilizados para suprimir a resposta auto-imune específica antes do desenvolvimento da doença.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

A supressão farmacológica do sistema imune utiliza oito abordagens mecanísticas (Fig. 44.1):

QUADRO 44.2 Exemplos Representativos de Doenças Auto-Imunes, Classificadas de Acordo com o Tipo de Lesão Tecidual

ANTICORPO CONTRA AUTO-ANTÍGENOS		
SÍNDROME	**AUTO-ANTÍGENO**	**CONSEQÜÊNCIA**
Febre reumática aguda	Antígenos da parede celular dos estreptococos que apresentam reação cruzada com o músculo cardíaco	Artrite, miocardite
Anemia hemolítica auto-imune	Antígenos do grupo sangüíneo Rh	Destruição dos eritrócitos
Síndrome de Goodpasture	Colágeno tipo IV da membrana basal dos glomérulos renais	Glomerulonefrite, hemorragia pulmonar
Púrpura trombocitopênica imune	GPIIb:IIIa plaquetária	Sangramento excessivo
Pênfigo vulgar	Caderina epidérmica	Formação de vesículas na pele
DOENÇA POR IMUNOCOMPLEXOS		
SÍNDROME	**AUTO-ANTÍGENO**	**CONSEQÜÊNCIA**
Crioglobulinemia essencial mista	Complexos de fator reumatóide IgG	Vasculite sistêmica
Lúpus eritematoso sistêmico	DNA, histonas, ribossomos, snRNP, scRNP	Glomerulonefrite, vasculite, artrite
DOENÇA MEDIADA POR CÉLULAS T		
SÍNDROME	**AUTO-ANTÍGENO**	**CONSEQÜÊNCIA**
Encefalite auto-imune experimental, esclerose múltipla	Proteína básica da mielina, proteína proteolipídica, glicoproteína de mielina dos oligodendrócitos	Invasão do cérebro por células T CD4, vários déficits do SNC
Artrite reumatóide	Desconhecido — possíveis antígenos articulares sinoviais	Inflamação e destruição das articulações
Diabetes melito tipo 1	Antígenos das células β do pâncreas	Destruição das células β, diabetes melito insulino-dependente

Rh, fator Rhesus; DNA, ácido desoxirribonucléico; IgG, imunoglobulina G; SNC, sistema nervoso central; snRNP, ribonucleoproteína nuclear pequena; scRNP, ribonucleoproteína citoplasmática pequena.

1. Inibição da expressão gênica para modular respostas inflamatórias
2. Depleção das populações de linfócitos em expansão com agentes citotóxicos
3. Inibição da sinalização dos linfócitos para bloquear a ativação e a expansão dos linfócitos
4. Neutralização das citocinas essenciais para mediar resposta imune
5. Depleção de células imunes específicas, habitualmente através de anticorpos específicos contra células
6. Bloqueio da co-estimulação para induzir anergia
7. Bloqueio da adesão celular para impedir a migração e o estabelecimento das células inflamatórias
8. Inibição da imunidade inata, incluindo ativação do complemento

INIBIDORES DA EXPRESSÃO GÊNICA

Glicocorticóides

Os **glicocorticóides** possuem efeitos antiinflamatórios amplos. A estreita relação entre o cortisol e o sistema imune é discutida no Cap. 27. Em resumo, os glicocorticóides são hormônios esteróides que exercem suas ações fisiológicas através de sua ligação ao receptor citosólico de glicocorticóides. O complexo glicocorticóide-receptor de glicocorticóides é transferido para o núcleo, onde se liga a elementos de resposta dos glicocorticóides (GRE) na região promotora de genes específicos, com conseqüente supra-regulação ou infra-regulação da expressão gênica.

Os glicocorticóides exercem efeitos metabólicos importantes sobre praticamente todas as células do organismo e, em doses farmacológicas, suprimem a ativação e a função das células imunes inatas e adaptativas. Os glicocorticóides infra-regulam a expressão de numerosos mediadores inflamatórios, incluindo citocinas essenciais, como o TNF-α, a interleucina-1 (IL-1) e a IL-4. O papel dos glicocorticóides na supressão da biossíntese e sinalização dos eicosanóides é discutido no Cap. 41. O efeito global da administração de glicocorticóides é profundamente antiinflamatório e imunossupressor, explicando o uso desses fármacos no tratamento de numerosas doenças inflamatórias, como a artrite reumatóide e a rejeição de transplantes.

A administração a longo prazo de glicocorticóides possui efeitos adversos importantes. Em pacientes tratados com glicocorticóides, é necessário proceder a uma rigorosa monitoração à procura de *diabetes, redução da resistência a infecções, osteoporose, cataratas, aumento do apetite levando a um ganho ponderal, hipertensão e suas seqüelas e mascaramento da inflamação. A interrupção abrupta do tratamento com glicocorticóides pode resultar em insuficiência supra-renal aguda,* visto que o hipotálamo e a hipófise necessitam de várias semanas a meses para o restabelecimento da produção adequada de ACTH. Durante esse período, a doença subjacente pode agravar-se, devido à desinibição do sistema imune. Para impedir estas últimas complicações, a dose de glicocorticóides deve ser reduzida lentamente no processo de interrupção do tratamento.

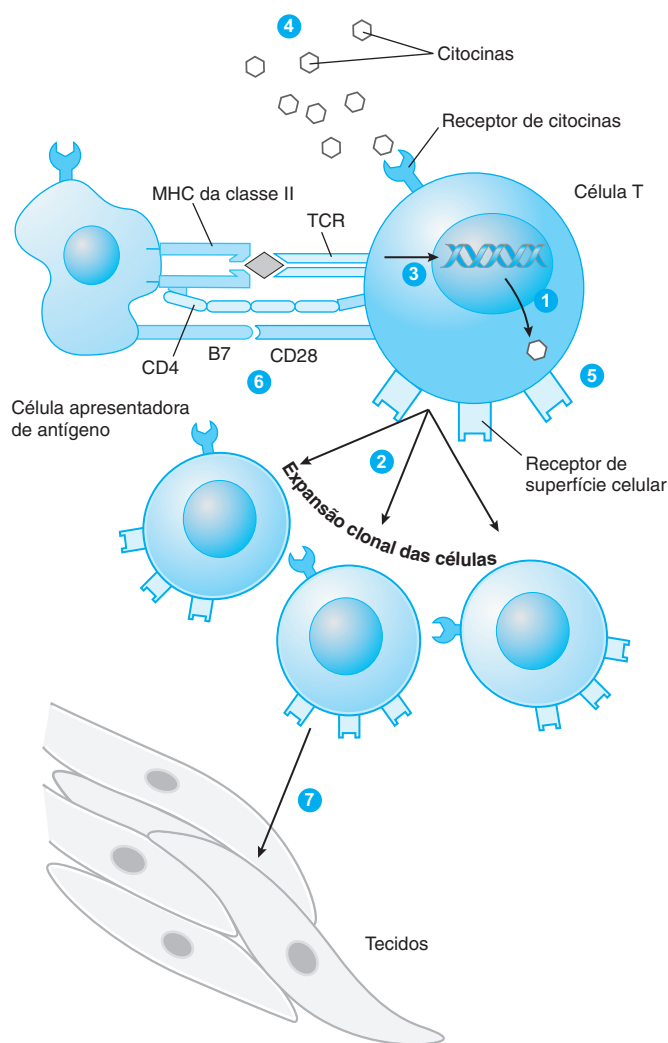



Fig. 44.1 Visão geral dos mecanismos de imunossupressão farmacológica. Os mecanismos moleculares pelos quais as células imunes são ativadas e exercem sua função proporcionam oito principais pontos de intervenção farmacológica com agentes imunossupressores. O bloqueio da ativação das células T pode ser obtido através de (1) inibição da expressão gênica; (2) ataque seletivo de populações de linfócitos em expansão clonal; (3) inibição da sinalização intracelular; (4) neutralização das citocinas necessárias para a estimulação das células T; (5) depleção seletiva das células T (ou de outras células imunes); (6) inibição da co-estimulação por células apresentadoras de antígeno; e (7) inibição de interações linfócito–célula-alvo. A supressão das células imunes inatas e da ativação do complemento também pode bloquear a iniciação das respostas imunes (*não mostrada*).

AGENTES CITOTÓXICOS

Os agentes citotóxicos são utilizados para imunossupressão, bem como para quimioterapia antineoplásica. Duas classes de agentes citotóxicos, os **antimetabólitos** e os **agentes alquilantes**, são comumente utilizadas como imunossupressores. Os antimetabólitos são análogos estruturais de metabólitos naturais, que inibem vias essenciais envolvendo esses metabólitos. Os agentes alquilantes interferem na replicação do DNA e na expressão gênica através de conjugação de grupos alquila no DNA. Tanto a quimioterapia antineoplásica quanto a imunossupressão têm por objetivo terapêutico a eliminação de células indesejáveis.

Antimetabólitos

Durante muitos anos, os antimetabólitos constituíram a base do tratamento imunossupressor. Seu poderoso efeito sobre a imunidade é acompanhado de numerosos efeitos adversos relacionados com a sua falta de especificidade. Os antimetabólitos mais antigos, como a azatioprina e o metotrexato, afetam todas as células que sofrem rápida divisão e podem exercer efeitos lesivos sobre a mucosa gastrintestinal e a medula óssea, bem como sobre seus alvos imunes. Os antimetabólitos mais recentes, como o **micofenolato mofetila** e a **leflunomida**, produzem menos efeitos adversos e podem ser utilizados terapeuticamente em doses mais baixas. O micofenolato mofetila também pode ser mais específico para as células imunes, reduzindo ainda mais a sua toxicidade. Tipicamente, os antimetabólitos afetam tanto a imunidade celular quanto a humoral tornando os pacientes mais suscetíveis à infecções que só ocorreriam se apenas um desses sistemas fosse afetado.

Os antimetabólitos são amplamente utilizados no tratamento do câncer, e os princípios subjacentes de seus mecanismos estão descritos no Cap. 37. Os aspectos antiinflamatórios de seus mecanismos estão descritos de modo sucinto adiante, embora o Cap. 37 forneça uma descrição mais detalhada de seus mecanismos de ação.

Azatioprina

A **azatioprina (AZA)** foi o primeiro fármaco utilizado para supressão do sistema imune após transplante, que continua sendo a base para essa indicação. A AZA é um pró-fármaco do análogo de purina, a 6-mercaptopurina (6-MP), que é lentamente liberada à medida que a AZA reage de forma não-enzimática com compostos sulfidrílicos, como a glutationa (Fig. 44.2). *A liberação lenta de 6-MP a partir da AZA favorece a imunossupressão, enquanto a própria 6-MP é mais útil como agente antineoplásico.*

Apesar de a AZA prolongar efetivamente a sobrevida de enxertos de órgãos, esse fármaco é menos eficaz do que o micofenolato mofetil para melhorar a sobrevida a longo prazo de aloenxertos renais. A AZA também é utilizada como agente imunossupressor para pacientes com doença intestinal inflamatória.

Metotrexato

O **metotrexato (MTX)** é um análogo do folato utilizado desde a década de 1950 no tratamento de neoplasias malignas. Desde essa época, o metotrexato também tornou-se um fármaco extremamente versátil no tratamento de uma ampla variedade de doenças imunologicamente mediadas, incluindo a artrite reumatóide e a psoríase. Além disso, o MTX é utilizado na prevenção da doença enxerto *versus* hospedeiro.

O MTX parece apresentar atividade antiinflamatória que independe de sua ação citotóxica. O mecanismo pelo qual o MTX exerce seu efeito antiinflamatório é incerto, mas não parece envolver a depleção dos reservatórios de folato, visto que a combinação de MTX e de folato é tão efetiva quanto o MTX como único fármaco no tratamento da artrite reumatóide. O MTX pode atuar como agente antiinflamatório através do aumento dos níveis de adenosina. A adenosina é um poderoso mediador antiinflamatório endógeno, que inibe a adesão dos neutrófilos, a fagocitose e a geração de superóxido.

Foi também constatado que o MTX provoca apoptose das células T CD4 e CD8 ativadas, mas não das células em repouso. Outros agentes imunossupressores, incluindo 5-fluoruracila, 6-mercaptopurina e ácido micofenólico, também promovem a apoptose. O MTX pode ser um fármaco versátil, em virtude de seus efeitos antineutrófilo, anticélula T e anti-humorais combinados.

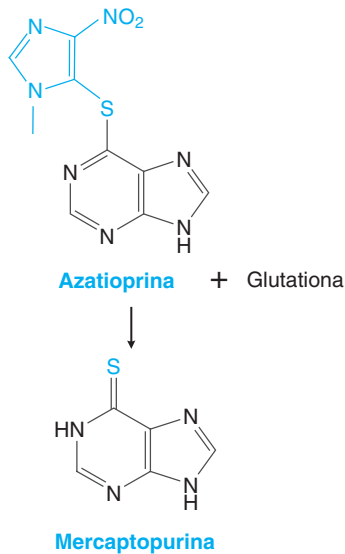



Fig. 44.2 Formação da mercaptopurina a partir da azatioprina. A azatioprina é uma forma pró-fármaco do antimetabólito, a 6-mercaptopurina. A mercaptopurina é formada pela clivagem da azatioprina, em uma reação não-enzimática com a glutationa. Embora a mercaptopurina também possa ser utilizada diretamente como agente citotóxico, a azatioprina possui maior duração de ação e é mais imunossupressora do que a mercaptopurina.

Ácido Micofenólico e Micofenolato Mofetila

O **ácido micofenólico (MPA)** é um inibidor da monofosfato de inosina desidrogenase (IMPDH), a enzima que limita a velocidade na formação de guanosina. Como o MPA possui baixa biodisponibilidade oral, é habitualmente administrado em sua forma de pró-fármaco, o **micofenolato mofetila (MMF),** cuja biodisponibilidade oral é muito maior (Fig. 44.3). O MMF está sendo cada vez mais utilizado no tratamento de doenças imunologicamente mediadas, em virtude de sua alta especificidade e efeitos profundos sobre os linfócitos.

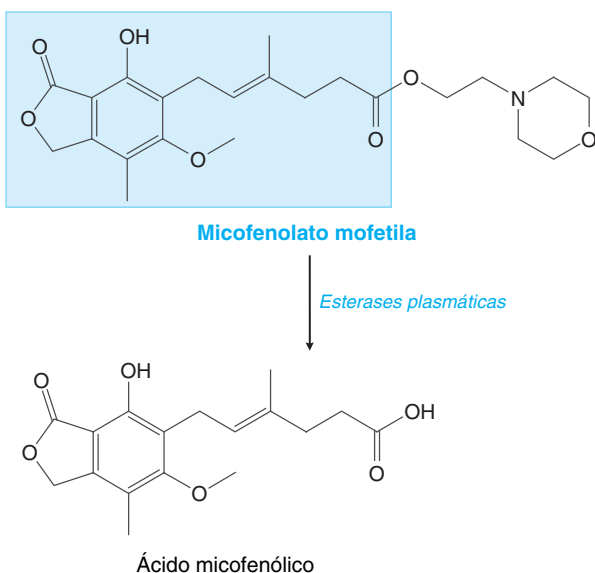



Fig. 44.3 Ácido micofenólico e micofenolato mofetila. O micofenolato mofetila (MMF) possui maior disponibilidade oral do que o ácido micofenólico (MPA). O micofenolato mofetila administrado por via oral é absorvido pela circulação, onde as esterases plasmáticas clivam rapidamente a ligação éster, produzindo ácido micofenólico. Ambos os agentes inibem a monofosfato de inosina desidrogenase tipo II (IMPDH II) uma enzima essencial para a síntese *de novo* da guanosina. Tipicamente, utiliza-se o MMF, em virtude de sua maior biodisponibilidade oral.

Tanto o MPA quanto o MMF atuam primariamente sobre os linfócitos. Dois fatores principais contribuem para essa especificidade. Em primeiro lugar, conforme discutido no Cap. 37, os linfócitos dependem da via *de novo* de síntese de purinas, enquanto a maioria dos outros tecidos depende acentuadamente da via de recuperação. Como a IMPDH é necessária para a síntese *de novo* de nucleotídios de guanosina, mas não para via de recuperação, o MPA só afeta células como os linfócitos, que dependem da síntese *de novo* de purinas. Em segundo lugar, a IMPDH é expressa em duas isoformas, o tipo I e o tipo II. O MPA inibe preferencialmente a IMPDH do tipo II, a isoforma expressa principalmente nos linfócitos. Em seu conjunto, esses fatores conferem seletividade ao MPA e ao MMF contra as células T e B, com baixa toxicidade para outras células.

A inibição da IMPDH pela MPA diminui os níveis intracelulares de guanosina e aumenta os níveis intracelulares de adenosina, com numerosos efeitos distais sobre a ativação e a atividade dos linfócitos. O MPA possui efeito citostático sobre os linfócitos, mas também pode induzir apoptose das células T ativadas, resultando na eliminação de linhagens reativas de células proliferativas. Como a guanosina é necessária para algumas reações de glicosilação, a redução dos nucleotídios de guanosina resulta em expressão diminuída de moléculas de adesão necessárias para o recrutamento de diversos tipos de células imunes para os locais de inflamação. Além disso, como a guanosina é um precursor da tetraidrobiopterina (BH4), que regula a óxido nítrico sintase induzível (iNOS), a redução dos níveis de guanosina determina uma produção diminuída de NO pelos neutrófilos. A NOS endotelial (eNOS), que controla o tônus vascular e que é regulada pelo Ca^{2+} e pela calmodulina, não é afetada por alterações nos níveis de guanosina, demonstrando mais uma vez a considerável especificidade do MPA.

Estudos clínicos que compararam o MMF com a AZA demonstraram ser o MMF mais eficaz na prevenção da rejeição aguda de transplantes de rim. Modelos animais mostraram que a rejeição crônica também é reduzida mais efetivamente em receptores tratados com MMF do que naqueles que receberam tratamento com AZA ou ciclosporina. A eficácia do MMF no tratamento da rejeição crônica pode estar relacionada com a inibição da proliferação dos linfócitos e das células musculares lisas que caracteriza a rejeição crônica.

O MMF também é eficaz no tratamento de doenças auto-imunes. Na artrite reumatóide, os níveis de fator reumatóide, imunoglobulinas e de células T são reduzidos mediante tratamento com MMF. O MMF é freqüentemente utilizado no tratamento inicial da nefrite do lúpus. Há também relatos isolados do tratamento bem-sucedido da miastenia grave, psoríase, anemia hemolítica auto-imune e doença intestinal inflamatória com o MMF.

Leflunomida

Os linfócitos ativados devem proliferar e também sintetizar grandes quantidades de citocinas e outras moléculas efetoras, e ambos os processos exigem um aumento na síntese de DNA e de RNA. Por conseguinte, os agentes que reduzem os níveis intracelulares de nucleotídios possuem efeitos sobre essas células ativadas. A **leflunomida** é um inibidor da síntese de pirimidinas, que bloqueia especificamente a síntese de uridilato (UMP) através da inibição da diidroorotato desidrogenase (DHOD). A DHOD é uma enzima-chave na síntese de UMP (Fig. 44.4), que é essencial para a síntese de todas as pirimidinas. (Ver Cap. 37 para uma revisão da síntese das pirimidinas.) Experi-

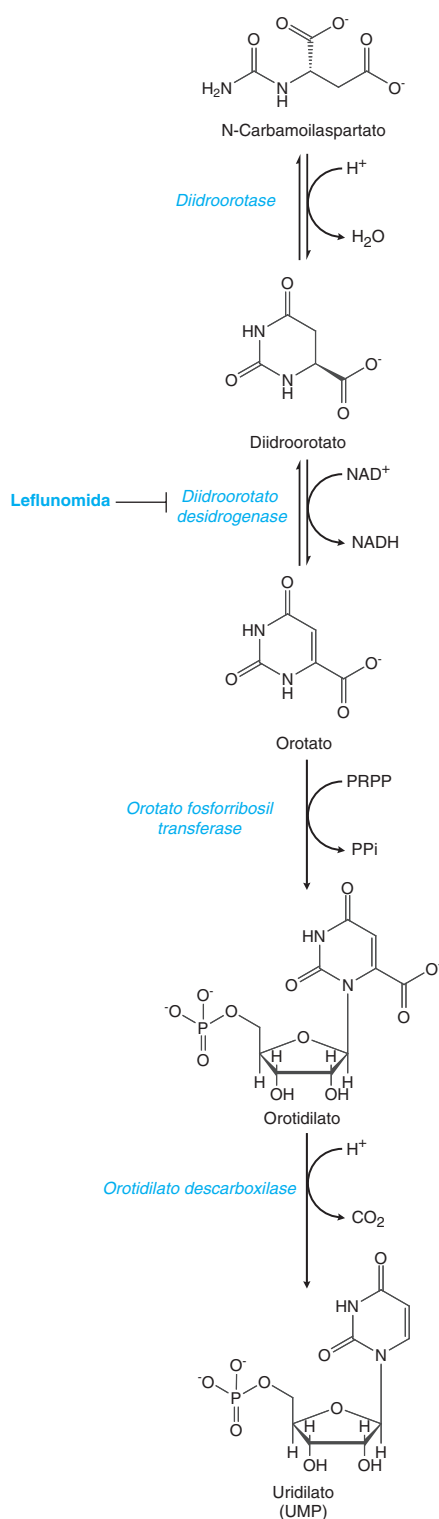



Fig. 44.4 Inibição da síntese de pirimidinas pela leflunomida. A síntese *de novo* de pirimidinas depende da oxidação do diidroorotato a orotato, uma reação catalisada pela diidroorotato desidrogenase. A leflunomida inibe a diidroorotato desidrogenase e, por conseguinte, inibe a síntese de pirimidinas. Como os linfócitos dependem da síntese *de novo* de pirimidinas para a replicação celular e a expansão clonal após a ativação das células imunes, a depleção do reservatório de pirimidinas inibe a expansão dos linfócitos. Experimentalmente, a leflunomida parece inibir preferencialmente a replicação das células B; a razão dessa ação preferencial não é conhecida.

mentalmente, foi constatado que a leflunomida é mais efetiva na redução das populações de células B, porém foi também observado um efeito significativo sobre as células T.

Na atualidade, a leflunomida está aprovada para o tratamento da artrite reumatóide; todavia, o fármaco também possui eficácia significativa no tratamento de outras doenças imunes, incluindo granulomatose de Wegener, lúpus eritematoso sistêmico e miastenia grave. A leflunomida prolonga a sobrevida do transplante de enxerto e limita a DEVH em modelos animais.

Os efeitos adversos mais significativos da leflunomida consistem em diarréia e alopécia reversível. A leflunomida sofre circulação êntero-hepática significativa, resultando em efeito farmacológico prolongado. Se houver necessidade de remover rapidamente a leflunomida do sistema de um paciente, pode-se administrar colestiramina. Através de sua ligação a ácidos biliares, a colestiramina interrompe a circulação êntero-hepática e produz uma "eliminação" da leflunomida.

Agentes Alquilantes

Ciclofosfamida

A **ciclofosfamida** (Cy) é um fármaco altamente tóxico que alquila o DNA. O mecanismo de ação e os usos da Cy são discutidos extensamente no Cap. 37, de modo que a discussão aqui irá limitar-se à utilidade do fármaco no tratamento de doenças do sistema imune. Como a Cy exerce um efeito significativo sobre a proliferação das células B mas pode intensificar a resposta das células T, o uso da Cy em doenças imunes limita-se a distúrbios da imunidade humoral, particularmente o lúpus eritematoso sistêmico. Outra aplicação considerada da Cy consiste na supressão da formação de anticorpos contra xenotransplantes. Os efeitos adversos da Cy são graves e disseminados, incluindo leucopenia, cardiotoxicidade, alopécia e risco aumentado de câncer, devido à sua mutagenicidade. O risco de câncer vesical é particularmente notável, visto que a Cy produz um metabólito carcinogênico, a **acroleína**, que se concentra na urina. Quando se administra Cy em altas doses por infusão intravenosa, a acroleína pode ser detoxificada pela co-administração de **mesna** (um composto contendo sulfidrila que neutraliza a parte reativa da acroleína).

INIBIDORES ESPECÍFICOS DA SINALIZAÇÃO DOS LINFÓCITOS

Ciclosporina e Tacrolimo

A descoberta, em 1976, de que a **ciclosporina** (CsA, também designada como *ciclosporina A*) é um inibidor específico da imunidade mediada por células T permitiu o transplante disseminado de órgãos integrais. Com efeito, a CsA fez com que o transplante de coração se tornasse uma alternativa legítima no tratamento da insuficiência cardíaca de estágio terminal. A CsA é um decapeptídio isolado de um fungo do solo, *Tolypocladium inflatum*.

A CsA inibe a produção de IL-2 pelas células T ativadas. A IL-2 é uma citocina importante que atua de modo autócrino e parácrino, causando ativação e proliferação das células T (Fig. 44.5). As células T ativadas aumentam a sua produção de IL-2 através de uma via que começa com a desfosforilação de um fator de transcrição citoplasmático, o **NFAT** (fator nuclear de células T ativadas). O NFAT é desfosforilado pela fosfatase citoplasmática **calcineurina**. Com a sua desfosforilação, o NFAT é transferido para o núcleo, onde aumenta a transcrição do gene da IL-2. A CsA atua através de sua ligação à **ciclofilina**, e o complexo CsA-ciclofilina liga-se à calcineurina, inibindo a sua atividade de fosfatase. Ao inibir a desfosforilação do NFAT mediada pela cal-

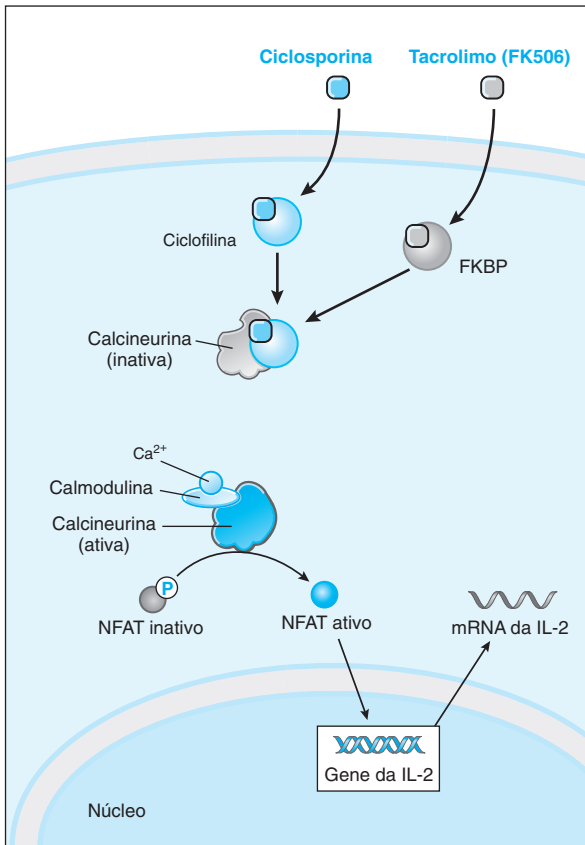



Fig. 44.5 Mecanismos de ação da ciclosporina e do tacrolimo. As ações da ciclosporina e do tacrolimo (também conhecidas como FK506) são mediadas pelo bloqueio da sinalização intracelular das células T. Na sinalização normal das células T (**embaixo**), a estimulação das células T aumenta o nível intracelular de cálcio, e o Ca^{2+}/calmodulina ativa a desfosforilação mediada pela calcineurina do fator de transcrição citoplasmático, NFAT. O NFAT ativado é transferido para o núcleo, onde induz a transcrição do gene da IL-2. A ciclosporina e o tacrolimo atravessam a membrana plasmática e ligam-se às imunofilinas citoplasmáticas, a ciclofilina e a proteína de ligação de FK (FKBP), respectivamente (**em cima**). Ambos os complexos ciclosporina-ciclofilina e tacrolimo-FKBP ligam-se à calcineurina, impedindo que a atividade de fosfatase da calcineurina pelo Ca^{2+}/calmodulina seja ativada.

cineurina, a CsA impede a translocação do NFAT para o núcleo e, dessa maneira, suprime a produção de IL-2.

A CsA foi aprovada para uso no transplante de órgãos, na psoríase e na artrite reumatóide. Em certas ocasiões, a CsA também é utilizada no tratamento de doenças auto-imunes raras que não respondem a outros agentes imunossupressores. Uma preparação oftálmica de CsA foi aprovada para o tratamento do ressecamento crônico dos olhos.

A utilidade da CsA é limitada pelos seus efeitos adversos graves, que consistem em *nefrotoxicidade, hipertensão, hiperlipidemia, neurotoxicidade e hepatotoxicidade*. A nefrotoxicidade da ciclosporina constitui o motivo provável da doença renal crônica da Sra. W. O mecanismo de toxicidade da CsA parece estar relacionado com a estimulação da produção do fator de crescimento transformador β (TGF-β). O TGF-β induz as células a aumentar a sua produção de matriz extracelular, resultando em fibrose intersticial.

O **tacrolimo** (também conhecido como FK506) é um agente imunossupressor mais potente do que a CsA; embora a sua estrutura seja diferente daquela da CsA, o fármaco atua através de um mecanismo semelhante (Fig. 44.5). O tacrolimo é um trieno macrocíclico isolado da bactéria do solo *Streptomyces tsukubaensis*. O tacrolimo atua através de sua ligação a proteínas de ligação de FK (**FKBP**), e o complexo tacrolimo-FKBP inibe a calcineurina. O tacrolimo inibe a produção de IL-3, IL-4, IFN-γ e TFN-α *in vitro* e parece inibir a imunidade mediada por células sem suprimir a função das células B ou das células *natural killer* (NK). O tacrolimo é, em geral, 50 a 100 vezes mais potente do que CsA, porém, à semelhança desta última, é também nefrotóxico.

O tacrolimo foi aprovado como agente imunossupressor para o transplante. Utiliza-se uma formulação tópica para o tratamento da dermatite atópica e outras doenças eczematosas.

Sirolimo

O **sirolimo**, também designado como *rapamicina*, é um trieno macrocíclico isolado da bactéria do solo *Streptomyces hygroscopicus*. Apesar de sua semelhança estrutural e de seu uso na prevenção e no tratamento da rejeição de órgãos, o tacrolimo e o sirolimo possuem diferentes mecanismos de ação. Ambos ligam-se à FKBP, porém o complexo sirolimo-FKBP não inibe a calcineurina; na verdade, bloqueia a sinalização do receptor de IL-2 necessária para a proliferação das células T (Fig. 44.6). O complexo sirolimo-FKBP liga-se ao alvo molecular da rapamicina (mTOR), uma serina-treonina-cinase que fosforila a p70 S6 cinase e a PHAS-1 (entre outros substratos), inibindo-o. A p70 S6 e a PHAS-1 regulam a tradução, a primeira através de fosforilação de proteínas (incluindo a proteína S6 ribossômica), envolvida na síntese de proteínas, e a segunda, ao inibir a atividade de um fator (eiF4E) necessário para a tradução. Ao inibir a mTOR, o complexo sirolimo-FKBP inibe a síntese de proteínas e interrompe a divisão celular na fase G1 (Fig. 44.6). Os principais efeitos adversos do sirolimo consistem em hiperlipidemia, leucopenia e trombocitopenia. Entretanto, é notável assinalar que a nefrotoxicidade associada à CsA e ao tacrolimo não é observada com o sirolimo. Esse aspecto foi o fundamento lógico que determinou o acréscimo do sirolimo ao esquema imunossupressor da Sra. W após a paciente ter desenvolvido nefrotoxicidade em conseqüência da ciclosporina.

***Stents* com eluição do sirolimo** foram aprovados para uso no tratamento da coronariopatia. Nesse sistema peculiar de liberação de fármaco, o sirolimo sofre eluição dos *stents* durante a primeira semana após a sua colocação, inibindo localmente a proliferação das células musculares lisas da artéria coronária e reduzindo, assim, a taxa de reestenose no interior do *stent* que resulta da neoproliferação de células musculares lisas vasculares na íntima.

INIBIÇÃO DAS CITOCINAS

As citocinas são mediadores de sinalização críticos na função imune. As citocinas também são pleiotrópicas, isto é, exercem efeitos diferentes, dependendo da célula-alvo e do meio geral de citocinas. Por esse motivo, o uso farmacológico de citocinas ou de inibidores das citocinas pode ter efeitos imprevisíveis. A terapia com anticitocinas ainda está em seus primeiros passos, e vários novos fármacos que inibem as citocinas pró-inflamatórias estão em fase de desenvolvimento.

Inibidores do TNF-α

O **fator de necrose tumoral α (TNF-α)** é uma citocina de importância central em muitos aspectos da resposta inflamatória. Os macrófagos, os mastócitos e as células T_H ativadas (particularmente as células T_H1) secretam o TNF-α. O TNF-α estimula a produção de metabólitos citotóxicos pelos macrófa-

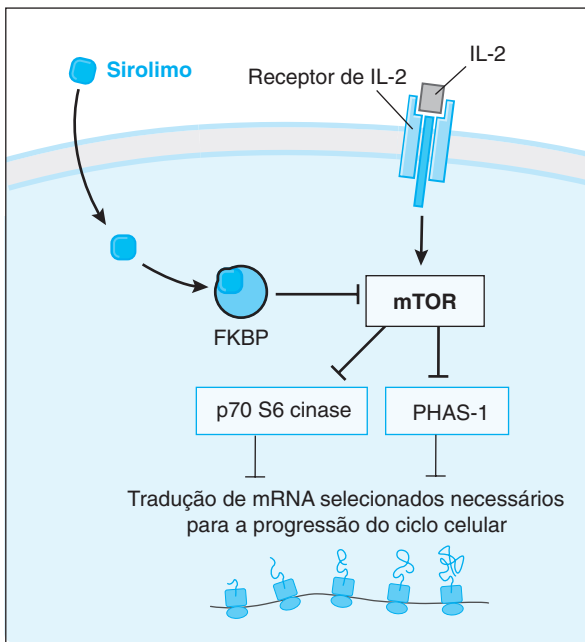



Fig. 44.6 Mecanismo da ação do sirolimo. A transdução de sinais do receptor do IL-2 envolve um conjunto complexo de interações proteína-proteína que levam a um aumento da tradução de mRNA selecionados que codificam proteínas necessárias para a proliferação das células T. Especificamente, a ativação do receptor de IL-2 dá início a uma cascata de sinalização intracelular que leva à fosforilação do alvo molecular da rapamicina (mTOR). A mTOR é uma cinase que fosforila e, portanto, regula a atividade da PHAS-1 e da p70 S6 cinase. A PHAS-1 inibe a atividade de um fator (eiF4E) necessário para a tradução, e a p70 S6 cinase fosforila proteínas envolvidas na síntese protéica (*não ilustrada*). O efeito final da ativação da mTOR consiste em aumento da síntese de proteínas, promovendo, assim, a transição da fase G1 para a fase S do ciclo celular. O sirolimo (também conhecido como rapamicina) atravessa a membrana plasmática e liga-se à proteína intracelular de ligação de FK (FKBP). O complexo sirolimo-FKBP inibe mTOR, resultando em inibição da tradução e provocando interrupção das células T na fase G1.

Fig. 44.7 Efeitos propostos do fator de necrose tumoral na artrite reumatóide. O fator de necrose tumoral (TNF) é secretado por macrófagos ativados na articulação acometida, onde essa citocina possui múltiplos efeitos pró-inflamatórios. Em primeiro lugar, o TNF ativa as células endoteliais a supra-regular a expressão de moléculas de adesão de superfície celular (*ilustradas na forma de projeções sobre as células endoteliais*) e a sofrer outras alterações fenotípicas que promovem a adesão e diapedese dos leucócitos. Em segundo lugar, o TNF possui um efeito de retroalimentação positiva sobre os monócitos e macrófagos adjacentes, promovendo a secreção de citocinas, como a IL-1. Por sua vez, a IL-1 ativa as células T (entre outras funções), e a combinação da IL-1 e do TNF estimula os fibroblastos sinoviais a aumentar a expressão das metaloproteases, da matriz, das prostaglandinas (particularmente PGE_2) e das citocinas (como a IL-6), que degradam a cartilagem articular. Os fibroblastos sinoviais também secretam a IL-8, que promovem a diapedese dos neutrófilos.

gos, aumentando, assim, a atividade de destruição fagocítica. O TNF-α também estimula a produção de proteínas de fase aguda, possui efeitos pirogênicos e promove a contenção local da resposta inflamatória. Alguns desses efeitos são indiretos e mediados por outras citocinas induzidas pelo TNF-α.

O TNF-α tem sido implicado em numerosas doenças auto-imunes. A artrite reumatóide, a psoríase e a doença de Crohn são três doenças em que a inibição do TNF-α possui eficácia terapêutica demonstrada. A artrite reumatóide ilustra o papel central do TNF-α na fisiopatologia das doenças auto-imunes (Fig. 44.7). Embora o estímulo inicial para a inflamação articular ainda seja controvertido, acredita-se que os macrófagos na articulação acometida secretam TNF-α, que ativa as células endoteliais, outros monócitos e os fibroblastos sinoviais. As células endoteliais ativadas supra-regulam a expressão de moléculas de adesão, resultando em recrutamento de células inflamatórias para a articulação. A ativação dos monócitos possui um efeito de retroalimentação positiva sobre a ativação das células T e dos fibroblastos sinoviais. Os fibroblastos sinoviais ativados secretam interleucinas, que recrutam outras células inflamatórias. Com o decorrer do tempo, a membrana sinovial sofre hipertrofia, e forma-se um pano que leva à destruição do osso e da cartilagem na articulação, causando a deformidade característica e a dor da artrite reumatóide.

Foram aprovadas três formas de tratamento que interferem na atividade do TNF-α. O **etanercept** é um dímero receptor de TNF solúvel; o **infliximab** é um anticorpo murino parcialmente humanizado dirigido contra o TNF-α humano; e o **adalimumab** é um anticorpo IgG1 totalmente humanizado, dirigido contra o TNF-α (Fig. 44.8). O **certolizumab** pegol, um fragmento de anticorpo anti-TNF-α pegilado que carece da porção F_c do anticorpo, encontra-se atualmente em estudos clínicos de fase avançada.

Embora o TNF-α seja o alvo de todos esses agentes, o etanercept é ligeiramente menos específico, visto que se liga tanto ao TNF-α quanto ao TNF-β. O infliximab e o adalimumab são específicos para o TNF-α e não se ligam ao TNF-β. As porções do F_c do infliximab e do adalimumab também podem ter atividade específica em relação à fixação do complemento e ligação a receptores F_c nas células efetoras.

O etanercept está aprovado para uso na artrite reumatóide, na artrite reumatóide juvenil, na psoríase em placas, na artrite psoriática e na espondilite anquilosante. O infliximab está aprovado para uso no tratamento da artrite reumatóide, doença de Crohn, colite ulcerativa e espondilite ancilosante. O adalimumab está aprovado para uso na artrite reumatóide e artrite psoriática.

É importante reconhecer que os altos níveis de TNF-α constituem, provavelmente, marcadores de processos fisiopatológicos subjacentes. O tratamento com etanercept, infliximab ou adalimumab melhora os sintomas da doença mas não reverte a fisiopatologia subjacente. Por conseguinte, a eficácia a lon-

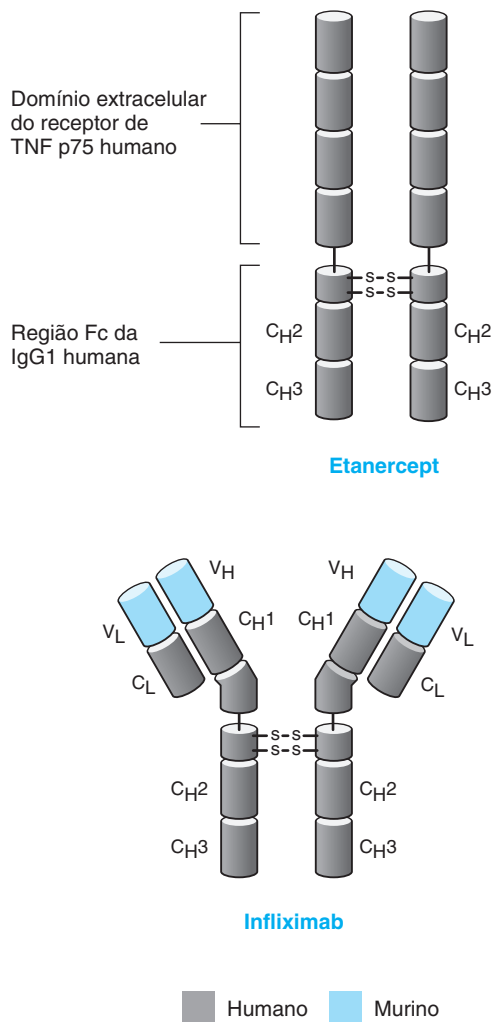



Fig. 44.8 Agentes anti-TNF. A figura mostra a organização dos domínios moleculares do etanercept e do infliximab. O etanercept consiste no domínio extracelular do receptor de TNF humano fundido com a região F_c da IgG-1 humana. Esse receptor "chamariz" liga-se ao TNF-α e ao TNF-β na circulação, impedindo o acesso dessas citocinas aos tecidos-alvo. O infliximab é um anticorpo monoclonal parcialmente humanizado, dirigido contra o TNF-α. As regiões da cadeia pesada (V_H) e da cadeia leve (V_L) derivam de seqüências anti-humanas murinas, enquanto o restante do anticorpo (*as regiões constantes, designadas como C_H e C_L*) é composto de seqüências de anticorpo humano. Essa modificação do anticorpo anti-TNF-α monoclonal murino original diminui o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra o infliximab. Recentemente, foi desenvolvido o adalimumab (*não ilustrado*), um anticorpo totalmente humanizado contra o TNF-α humano.

go prazo desses tratamentos pode ser limitada. Além disso, o etanercept, o infliximab e o adalimumab são proteínas e, portanto, devem ser administrados por via parenteral. Estão sendo pesquisados inibidores do TNF-α ativos por via oral, como a **talidomida**, bem como inibidores da enzima conversora do TNF-α (TACE).

Diversos efeitos adversos importantes precisam ser considerados quando se administram inibidores do TNF. Todos os pacientes devem ser submetidos a triagem para tuberculose antes de iniciar o tratamento, devido a um acentuado aumento no risco de reativação de tuberculose latente. Todo paciente que adquire uma infecção durante o seu tratamento com um inibidor do TNF-α deve ser submetido a avaliação e antibioticoterapia agressiva. A vigilância epidemiológica também sugeriu que pode haver um risco aumentado de doença desmielinizante com o tratamento com anti-TNF, embora ainda não se tenha estabelecido se essa relação é causal.

Inibidores da IL-1

A **interleucina-1 (IL-1**) é uma citocina antiga, expressa tanto em vertebrados quanto em invertebrados, que atua como ponte entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa. Existem duas formas de IL-1, a IL-1α e a IL-1β, que são codificadas em genes diferentes. A IL-1 é produzida, em sua maior parte, por células mononucleares ativadas. A IL-1 estimula a produção de IL-6, aumenta a expressão das moléculas de adesão e estimula a proliferação celular. A modulação da atividade da IL-1 *in vivo* é efetuada, em parte, por um antagonista do receptor de IL-1 endógeno (IL-1ra).

A **anacinra**, uma forma recombinante do IL-1ra, foi aprovada para uso no tratamento da artrite reumatóide. A anacinra possui efeitos modestos sobre a dor e o edema, porém diminui de modo significativo as erosões ósseas, possivelmente em virtude de sua capacidade de diminuir a produção dos osteoclastos e bloquear a liberação de metaloproteinase pelas células sinoviais induzida pela IL-1. Diversas síndromes raras mediadas, em parte, por níveis elevados de IL-1, incluindo síndrome de Muckle-Wells e febre hiberniana, também têm sido tratadas efetivamente com anacinra. A anacinra pode causar neutropenia e aumentar a suscetibilidade a infecções.

DEPLEÇÃO DE CÉLULAS IMUNES ESPECÍFICAS

Diversos anticorpos causam depleção de células reativas do sistema imune e, conseqüentemente, proporcionam um tratamento efetivo para doenças auto-imunes, bem como para a rejeição de transplante. Quando o sistema imune adaptativo reage contra um antígeno, a resposta imunológica resultante inclui a expansão clonal de células especificamente reativas contra esse antígeno. O tratamento com anticorpos exógenos dirigidos contra moléculas de superfície celular que estão expressas especificamente em células imunes reativas pode produzir depleção preferencial dessas células reativas do sistema imune. Os anticorpos dirigidos contra receptores de superfície celular expressos especificamente em células imunes malignas são discutidos no Cap. 38.

Anticorpos Policlonais

Globulina Antitimócito

A **globulina antitimócito (ATG)** é uma preparação de anticorpos induzidos pela injeção de timócitos humanos em coelhos. Os anticorpos de coelhos são policlonais e provavelmente dirigidos contra numerosos epítopos nas células T humanas. Como a ATG está dirigida essencialmente contra todas as células T, o tratamento com ATG resulta em ampla imunossupressão, que pode predispor a infecções. A ATG foi aprovada para uso no tratamento da rejeição aguda do transplante renal e é administrada por via intravenosa durante uma a duas semanas.

O tratamento com ATG é freqüentemente complicado por febre e cefaléia como componentes proeminentes da **síndrome de liberação de citocinas**. Essa síndrome, que é comum a muitos fármacos de anticorpos dirigidos contra linfócitos, resulta da ativação das células T e da liberação de citocinas por essas células antes que as células T recobertas por anticorpos possam ser removidas por macrófagos. A síndrome de liberação de citocinas ocorre tipicamente após as primeiras doses do tratamento com ATG, e os sintomas desaparecem à medida que as células

T vão sendo eliminadas. Entretanto, a administração de doses sucessivas de ATG pode ser complicada pelo desenvolvimento de anticorpos contra epítopos específicos de coelho nas imunoglobulinas administradas.

Anticorpos Monoclonais

OKT3

O **OKT3** (muromonab-CD3, anti-CD3) é um anticorpo monoclonal murino dirigido contra a CD3 humana, uma das moléculas de sinalização de superfície celular, importante para a ativação do receptor de células T. A CD3 é especificamente expressa nas células T (tanto nas células CD4 quanto nas células CD8). O tratamento com OKT3 causa depleção do reservatório disponível de células T através da ativação, mediada pelo anticorpo, do complemento e depuração dos imunocomplexos. O OKT3 foi aprovado para uso no tratamento da rejeição aguda do transplante renal e é considerado como agente de segunda linha para uso quando a CsA e os glicocorticóides fracassam.

Como o OKT3 é dirigido contra todas as células T, o tratamento com esse anticorpo pode resultar em imunossupressão profunda. Entretanto, essa imunossupressão é transitória, e observa-se uma normalização dos níveis de células T dentro de uma semana após a interrupção da terapia. Além disso, como o OKT3 liga-se à CD3, e esta última é importante na ativação das células T, a terapia com OKT3 algumas vezes pode ativar amplamente as células T, resultando na síndrome de liberação de citocinas. No caso descrito na introdução, a febre, a mialgia, a náusea e a diarréia que ocorreram após a administração de OKT3, bem como a queixa da Sra. W de que "esse OKT3 me deixa sonolenta", eram provavelmente manifestações da síndrome de liberação de citocinas.

Outra limitação é a de que o OKT3 é um anticorpo anti-humano murino. Como o anticorpo murino é estranho, o tratamento com OKT3 pode induzir a produção de anticorpos contra regiões do OKT3 específicas do camundongo. Este foi o motivo pelo qual a Sra. W efetuou um teste para anticorpos anti-OKT3 quando retornou ao hospital, em dezembro de 1990. A presença de anticorpos OKT3 reduz a eficácia do fármaco ao seqüestrar o OKT3 antes que possa exercer seu efeito desejado. Para solucionar esse problema clínico, uma abordagem atual consiste em **humanizar** os anticorpos terapêuticos. Nessa abordagem, as porções do anticorpo não envolvidas na ligação ao antígeno são modificadas para as seqüências humanas correspondentes. Os anticorpos podem ser parcial ou totalmente humanizados, dependendo da extensão dessas mudanças. A humanização limita a probabilidade de produção de anticorpos humanos contra o anticorpo terapêutico, aumentando a eficiência clínica do anticorpo e permitindo seu uso a longo prazo (ver Cap. 53).

mAb Anti-CD20

O **rituximab** é um anticorpo anti-CD20 parcialmente humanizado. A CD20 é expressa sobre a superfície de todas as células B maduras, e a administração de rituximab provoca depleção profunda das células B circulantes. Originalmente aprovado para o tratamento do linfoma não-Hodgkin $CD20^+$ (ver Cap. 38), o rituximab também foi aprovado para uso no tratamento da artrite reumatóide refratária a inibidores do TNF-α.

mAb Anti-CD25

O **daclizumab** e o **basiliximab** são anticorpos dirigidos contra a CD25, o receptor de IL-2 de alta afinidade. A IL-2 medeia as etapas iniciais no processo de ativação das células T. Como a CD25 só é expressa em células T ativadas, o tratamento com anticorpos anti-CD25 é especificamente dirigido contra células T que foram ativadas por um estímulo MHC-antígeno.

O daclizumab é administrado profilaticamente no transplante renal para inibir a rejeição aguda do órgão. É também utilizado como componente de esquemas imunossupressores gerais após transplante de órgãos. Tipicamente, o daclizumab é administrado em um esquema de cinco doses, sendo a primeira administrada imediatamente após o transplante, e as outras quatro doses, a intervalos de duas semanas. Esse tipo de esquema de dosagem, em que o fármaco é administrado apenas por um curto período de tempo após o transplante, é designado como **terapia de indução**.

mAb Anti-CD52

O **campath-1 (CD52)** é um antígeno expresso sobre a maioria dos linfócitos maduros e sobre alguns precursores dos linfócitos. Um anticorpo dirigido contra esse antígeno foi originalmente testado na artrite reumatóide, e foi constatado que ele provoca depleção prolongada e persistente de todas as células T, freqüentemente com duração de ação que se estende por vários anos. A terapia com mAb anti-CD52 produziu alguma melhora nos sintomas da artrite; entretanto, a depleção persistente dos linfócitos e a preocupação quanto a infecções impossibilitaram o estudo subseqüente desse anticorpo em doenças auto-imunes. Com o nome genérico de **alemtuzumab**, o anti-CD52 foi recentemente aprovado como terapia adjuvante no tratamento da leucemia linfocítica crônica de células B — uma doença em que a supressão persistente das células leucêmicas é desejável.

LFA-3

O **LFA-3** (também denominado **CD58**) é o contra-receptor de CD2, um antígeno expresso em altos níveis sobre a superfície das células T efetoras de memória. A interação da CD2 nas células T com o LFA-3 nas células apresentadoras de antígeno promove a proliferação aumentada das células T e a intensificação da citotoxicidade dependente de células T. Como a população de células T efetoras de memória apresenta-se elevada em pacientes com psoríase, foi testado um agente farmacológico para uso na psoríase capaz de romper a interação CD2-LFA-3.

O **alefacept** é uma proteína de fusão LFA-3/F_c que interrompe a sinalização de CD2-LFA-3 através de sua ligação à CD2 das células T, inibindo assim a ativação das células T. Além disso, a porção F_c do alefacept pode ativar as células NK para causar depleção das células T efetoras de memória do sistema imune. Na prática clínica, o alefacept diminui significativamente a gravidade da psoríase em placas crônicas. Como a CD2 é expressa em outras células imunes adaptativas, a administração de alefacept também provoca uma redução dependente da dose nas populações de células T CD4 e CD8. Por conseguinte, o seu uso está contra-indicado para pacientes com HIV, e os pacientes em uso de alefacept podem correr risco aumentado de infecções graves. A terapia com alefacept também pode estar associada a um risco aumentado de neoplasia maligna, primariamente câncer de pele.

INIBIÇÃO DA CO-ESTIMULAÇÃO

A **co-estimulação** refere-se ao paradigma de que as células do sistema imune tipicamente necessitam de dois sinais para sua ativação (ver Cap. 40). Se o primeiro sinal for fornecido na ausência de um segundo sinal, a célula-alvo imune pode

tornar-se anérgica, em lugar de ativada. Como a indução de anergia pode levar a uma aceitação prolongada de um enxerto de órgão ou limitar a extensão de uma doença auto-imune, a inibição da co-estimulação representa uma estratégia viável para imunossupressão. Vários agentes terapêuticos inibem a co-estimulação ao bloquear o segundo sinal necessário para a ativação celular, e um maior número desses agentes encontra-se em fase de desenvolvimento.

Abatacept

O **abatacept** consiste em CTLA-4 fundido com uma região constante da IgG1. O abatacept forma um complexo com moléculas B7 co-estimuladoras sobre a superfície das células apresentadoras de antígeno. Quando a célula apresentadora de antígeno interage com uma célula T, ocorre interação MHC-TCR ("sinal 1"), porém o complexo de B7 com o abatacept impede a liberação de um sinal co-estimulador ("sinal 2"), e as células T desenvolvem anergia ou sofrem apoptose. Através desse mecanismo, o tratamento com abatacept parece ser efetivo para a infra-regulação de populações específicas de células T.

O abatacept foi aprovado para o tratamento da artrite reumatóide refratária ao metotrexato ou a inibidores do TNF-α. Na prática clínica, o abatacept melhora significativamente os sintomas da artrite reumatóide em pacientes que não conseguiram responder ao metotrexato ou a inibidores do TNF-α. Os principais efeitos adversos do abatacept consistem em exacerbações da bronquite em pacientes com doença pulmonar obstrutiva preexistente e em aumento da suscetibilidade a infecções. O abatacept não deve ser administrado concomitantemente com inibidores do TNF-α ou com anacinra, visto que essa combinação traz um risco inaceitavelmente elevado de infecção.

O **belatacept** é um congênere estrutural estreito do abatacept que possui afinidade aumentada por B7-1 e B7-2. Em um estudo clínico de grande porte, o belatacept foi tão efetivo quanto a ciclosporina na inibição da rejeição aguda em receptores de transplante renal. Na atualidade, o belatacept encontra-se em fase de pesquisa como agente imunossupressor para transplante de órgãos.

BLOQUEIO DA ADESÃO CELULAR

O recrutamento e o acúmulo de células inflamatórias nos locais de lesão constituem um elemento essencial da maioria das doenças auto-imunes; as únicas exceções a essa regra são doenças auto-imunes puramente humorais, como a miastenia grave. Os fármacos que inibem migração celular para os locais de inflamação também podem inibir a apresentação de antígenos e a citotoxicidade, proporcionando, assim, múltiplos mecanismos potenciais de ação benéfica.

Efalizumab

A adesão e a migração das células T dependem da interação de integrinas de superfície celular com moléculas de adesão intercelulares (ICAM). Todas as células expressam LFA-1 (CD11a/CD18), uma integrina que se liga à ICAM-1. O **efalizumab** é um anticorpo monoclonal dirigido contra LFA-1. Ao romper a interação LFA-1–ICAM-1, o efalizumab limita a adesão, a ativação e a migração das células T para os locais de inflamação.

O efalizumab foi aprovado para o tratamento da psoríase em placas crônica. Os efeitos adversos importantes consistem em trombocitopenia imunologicamente mediada, anemia hemolítica imunologicamente mediada e taxa aumentada de infecção e possível risco aumentado de neoplasia maligna. Ao contrário do alefacept, que parece causar depleção de uma população de células patogênicas, o efalizumab bloqueia a adesão e a migração das células T, sem erradicá-las. Por conseguinte, os sintomas da psoríase retornam prontamente após a interrupção de um ciclo de efalizumab, enquanto os pacientes podem manter uma melhora clínica durante muitos meses após um ciclo de 12 semanas de alefacept.

Natalizumab

As integrinas alfa-4 são críticas para adesão e o estabelecimento das células imunes. A integrina $\alpha_4\beta_1$ medeia interações das células imunes com células que expressam a molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1), enquanto a integrina $\alpha_4\beta_7$ medeia a ligação das células imunes a células que expressam a molécula de adesão celular de adressina da mucosa 1 (MAdCAM-1). O **natalizumab** é um anticorpo monoclonal dirigido contra a integrina α_4, que inibe as interações das células imunes com células que expressam a VCAM-1 ou a MAdCAM-1.

O natalizumab foi aprovado para o tratamento da esclerose múltipla recidivante. Entretanto, durante a vigilância do fármaco após a sua comercialização, vários pacientes tratados com natalizumab desenvolveram leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), um distúrbio desmielinizante raro causado pela infecção pelo vírus JC. Esse achado determinou a retirada voluntária do fármaco. Após investigação subseqüente pela FDA, foi decidido reiniciar os testes do natalizumab e acrescentar uma advertência na bula sobre a possível associação. O natalizumab foi subseqüentemente reaprovado para uso no tratamento da esclerose múltipla.

INIBIÇÃO DA ATIVAÇÃO DO COMPLEMENTO

O sistema complemento medeia diversas respostas imunes inatas (ver Cap. 40). O reconhecimento de proteínas ou carboidratos estranhos leva à ativação seqüencial de proteínas do complemento e à montagem final do **complexo de ataque da membrana**, uma estrutura multiprotéica capaz de provocar lise da célula. Os pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) apresentam defeitos adquiridos nas proteínas reguladoras do complemento, resultando em ativação inapropriada do complemento e lise dos eritrócitos mediada pelo complemento. O **eculizumab** é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra a C5, uma proteína do complemento que medeia as etapas finais da ativação do complemento e que desencadeia o processo de montagem do complexo de ataque da membrana. Nos estudos clínicos realizados, o eculizumab diminuiu significativamente a hemoglobinúria e a necessidade de transfusões de hemácias em pacientes com HPN. No momento atual, estudos clínicos de fase III do eculizumab estão em andamento. As evidências genéticas indicam que a ativação do complemento pode desempenhar um papel etiológico na degeneração macular dependente da idade, sugerindo que inibidores da cascata do complemento poderiam constituir um tratamento local útil para essa doença.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Dispõe-se de várias abordagens para a supressão farmacológica da imunidade adaptativa, incluindo desde as abordagens de especificidade relativamente baixa, representadas pelos glicocorticóides e agentes citotóxicos, até as abordagens mais específicas, constituídas por inibidores de sinalização celular e terapias com anticorpos. Os *glicocorticóides* induzem

supressão profunda da resposta inflamatória do sistema imune, porém causam numerosos efeitos adversos. Estão sendo desenvolvidos moduladores dos receptores de glicocorticóides que retêm os efeitos antiinflamatórios dos glicocorticóides mas que apresentam menos efeitos adversos graves sobre o metabolismo e a homeostasia do mineral ósseo. Os *agentes citotóxicos* estão dirigidos contra a replicação do DNA; embora as células imunes sejam altamente suscetíveis a esses fármacos, outras células normais também exibem essa suscetibilidade, como as do epitélio gastrintestinal. O agente citotóxico micofenolato mofetila é altamente específico, visto que os linfócitos dependem da síntese *de novo* de purinas e visto que o ácido micofenólico é dirigido preferencialmente contra a isoenzima monofosfato de inosina desidrogenase expressa nos linfócitos. Os *inibidores da sinalização dos linfócitos* — como a ciclosporina, o tacrolimo e o sirolimo, cujos alvos consistem nas vias de transdução de sinais intracelulares necessárias para a ativação das células T — também são razoavelmente específicos. Os *inibidores das citocinas* interrompem sinais solúveis que medeiam a ativação das células imunes. O etanercept, o infliximab e o adalimumab, que bloqueiam a atividade do TNF-α, são exemplos dessa classe de fármacos em rápida expansão. O conceito de prevenção da ativação das células imunes também se estendeu ao *bloqueio da co-estimulação*, representado pelo agente anti-reumático, o abatacept. *A depleção específica das células T* pode ser benéfica no transplante de órgãos: a globulina antitimócito, o OKT3 e o daclizumab são anticorpos dirigidos contra epítopos específicos das células T. Dispõe-se de vários anticorpos terapêuticos que *bloqueiam a adesão das células imunes* e o seu estabelecimento, e um número maior desses agentes encontra-se em fase de desenvolvimento.

■ *Leituras Sugeridas*

Allison A. Immunosuppressive drugs: the first 50 years and a glance forward. *Immunopharmacology* 2000;47:63–83. (*Revisão geral dos agentes imunossupressores.*)

Allison A, Eugui E. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000;47:85–118. (*Revisão do micofenolato mofetil.*)

Costa MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents. *Circulation* 2005;111:2257–2273. (*Sumário dos avanços em* stents *com revestimento farmacológico.*)

Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology*: *The Immune System in Health and Disease*. 6th ed. New York: Garland Publishing; 2005. (*Discussão de auto-imunidade e imunidade de transplante.*)

Nucleotide biosynthesis. In: Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, eds. *Biochemistry*. 6th ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2007. (*Revisão da biossíntese de nucleotídeos.*)

Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2167–2179. (*Revisão da terapia com citocinas na artrite reumatóide.*)

Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al. Costimulation with belatacept in renal transplantation. *N Engl J Med* 2005;353:770–781. (*Ensaio clínico que mostra que o belatacept não é inferior à ciclosporina.*)

Resumo Farmacológico — Capítulo 44 Farmacologia da Imunossupressão

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES DA EXPRESSÃO GÊNICA ***Mecanismo — Inibem a expressão da COX-2; induzem as lipocortinas e ativam as vias antiinflamatórias endógenas***				
Prednisona **Prednisolona** **Metilprednisolona** **Dexametasona**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 27			
AGENTES CITOTÓXICOS ***Mecanismo — Ver fármaco específico***				
Ácido micofenólico **Micofenolato mofetila**	Transplante de órgãos sólidos Nefrite do lúpus Artrite reumatóide Pênfigo	*Hipertensão, edema periférico, hemorragia gastrintestinal, leucopenia, mielossupressão, neutropenia, risco aumentado de infecção, linfoma* Distúrbio gastrintestinal, cefaléia	Hipersensibilidade ao micofenolato mofetila ou ao ácido micofenólico Hipersensibilidade ao polissorbato 80 (formulação IV)	Inibidor da monofosfato de inosina desidrogenase (IMPDH), a enzima que limita a velocidade na formação da guanosina Evitar a administração concomitante de ferro oral, visto que ele reduz acentuadamente a biodisponibilidade do micofenolato mofetila
Leflunomida	Artrite reumatóide	*Hipertensão, hepatotoxicidade, doença pulmonar intersticial* Alopécia, diarréia, exantema	Gravidez	Inibe a diidroorotato desidrogenase (DHOD), resultando em inibição da síntese de pirimidinas A leflunomida sofre circulação êntero-hepática significativa, resultando em efeito farmacológico prolongado
Azatioprina **Metotrexato** **Ciclofosfamida**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 37			
INIBIDORES ESPECÍFICOS DA SINALIZAÇÃO DOS LINFÓCITOS ***Mecanismo — Ver fármaco específico***				
Ciclosporina	Ceratoconjuntivite seca (ciclosporina tópica)	*Nefrotoxicidade, hipertensão, neurotoxicidade, hepatotoxicidade, infecção* Hiperplasia gengival, hiperlipidemia, hirsutismo, distúrbio gastrintestinal	Infecção ocular ativa (ciclosporina tópica)	A ciclosporina liga-se à ciclofilina, e o complexo resultante inibe a atividade da fosfatase da calcineurina, uma proteína de sinalização celular que medeia a ativação das células T A ciclosporina inibe a produção de IL-2 pelas células T ativadas O danazol e outros androgênios podem aumentar os níveis séricos de ciclosporina A rifampicina e a erva-de-são-joão reduzem os níveis séricos de ciclosporina
Tacrolimo	Transplante de órgãos Dermatite atópica (tacrolimo tópico)	*Nefrotoxicidade, hipertensão, prolongamento do intervalo QT, hiperglicemia, linfoma, infecção* Alopécia, distúrbio gastrintestinal, anemia, leucocitose, trombocitopenia, cefaléia, insônia, parestesias, tremor, irritação da pele (aplicação tópica)	Hipersensibilidade ao óleo de rícino hidrogenado (formulação IV do tacrolimo)	O tacrolimo liga-se à proteína de ligação de FK (FKBP) e o complexo tacrolimo-FKBP inibe a calcineurina O tacrolimo tópico é amplamente utilizado no tratamento da dermatite atópica e outras dermatites eczematosas A erva-de-são-joão reduz acentuadamente os níveis séricos de tacrolimo

(*Continua*)

Resumo Farmacológico **Capítulo 44 Farmacologia da Imunossupressão** *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
INIBIDORES ESPECÍFICOS DA SINALIZAÇÃO DOS LINFÓCITOS *Mecanismo — Ver fármaco específico*				
Sirolimo	Transplante de órgãos Coronariopatia (*stents*) cardíacos	*Hipertensão, edema periférico, distúrbio tromboembólico, hiperlipidemia, hepatotoxicidade* Anemia, trombocitopenia, artralgia, astenia, cefaléia	Hipersensibilidade ao sirolimo	O sirolimo liga-se à FKBP, e o complexo sirolimo-FKBP resultante inibe mTOR, um regulador da tradução de proteínas São também utilizados *stents* de eluição do sirolimo no tratamento da coronariopatia A co-administração com voriconazol aumenta acentuadamente os níveis séricos de sirolimo
INIBIDORES DO FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA *Mecanismo — O etanercept é um dímero solúvel do receptor de TNF, enquanto o infliximab e o adalimumab são anticorpos anti-TNF*				
Etanercept	Artrite reumatóide Artrite reumatóide juvenil Psoríase Artrite psoríatica Espondilite anquilosante	*Mielossupressão, insuficiência cardíaca, neurite óptica, reativação da tuberculose, risco aumentado de infecção, doença desmielinizante do sistema nervoso central* Reação no local de injeção, infecção das vias respiratórias superiores, dor abdominal, vômitos	Sepse Insuficiência cardíaca	Todos os pacientes devem ser submetidos a triagem para tuberculose antes de iniciar o tratamento com um inibidor do TNF, devido a um risco acentuadamente aumentado de reativação de tuberculose latente Todo paciente que adquire infecção enquanto está sendo tratado com um inibidor de TNF deve ser submetido a avaliação e a antibioticoterapia agressiva O etanercept liga-se ao TNF-alfa e ao TNF-beta, enquanto o infliximab e o adalimumab são específicos para o TNF-alfa
Infliximab **Adalimumab**	Artrite reumatóide Doença de Crohn (infliximab) Colite ulcerativa (infliximab) Espondilite anquilosante (infliximab) Artrite psoriática (adalimumab)	Iguais aos do etanercept	Sepse Insuficiência cardíaca	O infliximab é um anticorpo murino parcialmente imunizado, dirigido contra o TNF-alfa humano; o adalimumab é um anticorpo IgG1 totalmente imunizado contra o TNF-alfa O certolizumab pegol, um anticorpo anti-TNF-alfa pegilado, está atualmente em estudos clínicos de fase final
INIBIDORES DA INTERLEUCINA-1 *Mecanismo — Antagonista recombinante do receptor de IL-1*				
Anacinra	Artrite reumatóide	*Neutropenia, risco aumentado de infecção*	Hipersensibilidade à anacinra ou a proteínas derivadas de *E. coli*	Diminui as erosões ósseas, possivelmente ao reduzir a liberação de metaloproteinase das células sinoviais
DEPLEÇÃO DE CÉLULAS IMUNES ESPECÍFICAS *Mecanismo — Ver fármaco específico*				
Globulina antitimócito	Transplante de órgãos	*Síndrome de liberação de citocinas (febre, calafrios, mialgia, cefaléia), hipertensão, anemia, leucopenia, trombocitopenia, risco aumentado de infecção*	Doença viral aguda História de alergia ou anafilaxia a proteínas do coelho	Anticorpos policlonais contra epítopos de células T humanas O tratamento com ATG pode resultar em ampla imunossupressão, que pode levar à infecção
OKT3	Transplante de órgãos	Iguais aos da globulina antitimócito	Títulos de anticorpos antimurinos superiores a 1:1.000 Insuficiência cardíaca Convulsões Gravidez ou lactação Hipertensão não-controlada	Anticorpo anticlonal murino dirigido contra a CD3 humana, uma molécula de sinalização importante para a ativação celular mediada pelo receptor de células T O tratamento pode resultar na produção de anticorpos dirigidos contra as regiões murinas específicas de OKT3

Daclizumab **Basiliximab**	Transplante de órgãos	Iguais aos da globulina antitimócito	Hipersensibilidade ao daclizumab ou ao basiliximab	Anticorpos contra CD25, o receptor de IL-2 de alta afinidade
Alentuzumab	Leucemia linfocítica crônica de células B	Iguais aos da globulina antitimócito	Infecção sistêmica ativa Imunodeficiência subjacente	Anticorpo contra Campath-1 (CD52), um antígeno expresso na maioria dos linfócitos maduros e em alguns precursores dos linfócitos
Alefacept	Psoríase	Iguais aos da globulina antitimócito	Infecção pelo HIV Baixa contagem de células T CD4	Proteína de fusão LFA-3/Fc que interrompe a sinalização de CD2/LFA-3 através de sua ligação à CD2 das células T, resultando em inibição da ativação das células T
INIBIÇÃO DA CO-ESTIMULAÇÃO ***Mecanismo — Análogos de CTLA-4 fundidos com uma região constante da IgG1; através da formação de um complexo com moléculas B7 da superfície celular, o fármaco impede a liberação de um sinal co-estimulador, e a célula T desenvolve anergia ou sofre apoptose***				
Abatacept	Artrite reumatóide refratária ao metotrexato ou a inibidores do TNF-alfa	*Exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), suscetibilidade aumentada à infecção* Náusea, cefaléia, infecção do trato urinário (ITU)	Hipersensibilidade ao abatacept	O abatacept não deve ser administrado concomitantemente com inibidores do TNF-α ou com anacinra, devido ao risco aumentado de infecção
Belatacept	Em fase de investigação Congênere estrutural estreito do abatacept, que possui afinidade aumentada por B7-1 e B7-2			
BLOQUEIO DA ADESÃO CELULAR ***Mecanismo — Ver fármaco específico***				
Efalizumab	Psoríase em placas crônica	*Risco aumentado de infecção grave, trombocitopenia imunologicamente mediada, anemia hemolítica imunologicamente mediada, sintomas semelhantes aos da gripe* Acne, linfocitose, fosfatase alcalina elevada, formação de anticorpos contra o efalizumab	Hipersensibilidade ao efalizumab	Anticorpo monoclonal dirigido contra LFA-1, que inibe a interação LFA-1/ICAM-1 e, portanto, que limita a adesão, a ativação e a migração das células T para os locais de inflamação
Natalizumab	Esclerose múltipla	*Colelitíase, leucoencefalopatia multifocal progressiva, depressão, pneumonia* Exantema, artralgia, cefaléia, fadiga, ITU, infecção das vias respiratórias inferiores	História de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) ou presença de LMP	Anticorpo monoclonal dirigido contra a integrina alfa-4 que inibe a interação das células imunes com células que expressam VCAM-1 e MAdCAM-1
INIBIDOR DA ATIVAÇÃO DO COMPLEMENTO ***Mecanismo — Anticorpo humanizado contra C5, uma proteína do complemento que medeia as etapas finais na ativação do complemento e montagem do complexo de ataque da membrana***				
Eculizumab	Em fase de investigação Em estudos clínicos de fase final para o tratamento da hemoglobinúria paroxística noturna			

45

Farmacologia Integrativa da Inflamação: Doença Ulcerosa Péptica

Dalia S. Nagel e Helen M. Shields

Introdução
Caso
Primeiro Episódio
Segundo Episódio
Fisiologia da Secreção Gástrica de Ácido
Controle Neuro-Hormonal da Secreção Gástrica de Ácido
Fases da Secreção Gástrica de Ácido
Fatores Protetores
Fisiopatologia da Doença Ulcerosa Péptica
Helicobacter pylori
AINE
Hipersecreção de Ácido
Outros Fatores
Classes e Agentes Farmacológicos
Agentes que Diminuem a Secreção de Ácido
Antagonistas dos Receptores H2
Inibidores da Bomba de Prótons
Agentes Anticolinérgicos
Agentes que Neutralizam o Ácido
Agentes que Promovem a Defesa da Mucosa
Agentes de Revestimento
Prostaglandinas
Agentes que Modificam os Fatores de Risco
Dieta, Tabaco e Álcool
Tratamento da Infecção por *H. pylori*
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

A úlcera péptica refere-se a uma perda da integridade da mucosa do estômago (úlcera gástrica) ou do duodeno (úlcera duodenal). Nos Estados Unidos, 4,5 milhões de pessoas sofrem de doença ulcerosa péptica ativa, e, a cada ano, são diagnosticados 500.000 novos casos de doença ulcerosa péptica. A prevalência da doença ulcerosa péptica ao longo da vida é de cerca de 10%, e o custo anual estimado para o tratamento ultrapassa um bilhão de dólares.

Existem vários mecanismos fisiopatológicos diferentes envolvidos na doença ulcerosa péptica, de modo que o seu manejo clínico requer múltiplas estratégias farmacológicas. Este capítulo descreve a fisiologia da secreção gástrica de ácido e a fisiopatologia subjacente à formação das úlceras pépticas. Em seguida, são discutidos os agentes farmacológicos correspondentes utilizados no tratamento da doença ulcerosa péptica, com base na fisiopatologia que é interrompida por esses fármacos.

■ Caso

PRIMEIRO EPISÓDIO

Tom é um estudante de curso de pós-graduação, de 24 anos de idade. Apresenta-se com boa saúde, apesar de estar consumindo aproximadamente dois maços de cigarro e tomando cinco xícaras de café por dia. Neste momento, encontra-se estressado devido à proximidade do prazo de entrega de sua tese de informática. Além disso, vem tomando dois comprimidos de aspirina por dia nos últimos dois meses, devido a uma lesão do joelho sofrida enquanto esquiava durante as férias de inverno.

Nessas últimas duas semanas, Tom começou a sentir uma dor em queimação na parte superior do abdome, que aparece 1 a 2 horas após a ingestão de alimento. Além disso, essa dor o acorda freqüentemente por volta das 3 h da madrugada. A dor é habitualmente aliviada com a ingestão de alimento e o uso de antiácidos de venda livre.

Com o aumento da intensidade da dor, Tom decide consultar o seu médico, o Dr. Smith, nos University Health Services. O Dr. Smith verifica que o exame do abdome é normal, exceto por uma hipersensibilidade epigástrica à palpação. Discute as opções de exames diagnósticos com Tom, incluindo uma seriografia gastrintestinal superior e um exame endoscópico. Tom escolhe submeter-se à endoscopia. Durante o exame, uma úlcera é identificada na porção proximal do duodeno, na parede posterior. A úlcera mede 0,5 cm de diâmetro. Efetua-se uma biópsia de mucosa do antro gástrico para a detecção de *Helicobacter pylori*.

O diagnóstico é de úlcera duodenal. O Dr. Smith prescreve omeprazol, um inibidor da bomba de prótons. No dia seguinte, quando o relatório de patologia indica a presença de infecção por *H. pylori*, o Dr. Smith prescreve bismuto, claritromicina e amoxicilina, além do inibidor da bomba de prótons. O Dr. Smith também aconselha

a Tom a parar de fumar e de beber café e, sobretudo, a evitar o uso de aspirina.

SEGUNDO EPISÓDIO

Tom não apresentou nenhum problema clínico durante os 10 anos que sucederam à cicatrização de sua úlcera duodenal. Aos 34 anos, desenvolve a síndrome do túnel do carpo e começa a tomar vários comprimidos de aspirina ao dia para aliviar a dor. Um mês depois, aparece uma dor em queimação na parte superior do abdome. Após a ocorrência de vômito "em borra de café" e perceber que as fezes adquiriram uma cor preta, Tom decide procurar o seu médico. O Dr. Smith efetua uma endoscopia e descobre que Tom apresenta uma úlcera gástrica que sangrou recentemente. O Dr. Smith explica a Tom que a doença ulcerosa péptica sofre recorrência. O teste da respiração é negativo para *H. pylori*, e o médico diz que o uso de aspirina é a causa mais provável da recorrência. Tom é tratado com antiácidos e ranitidina, um antagonista dos receptores H2, e o médico pede que interrompa o uso de aspirina. O Dr. Smith explica a Tom quais são os analgésicos considerados antiinflamatórios não-esteróides (AINE).

Passaram-se duas semanas, Tom declara ao Dr. Smith que a dor no punho tornou-se insuportável e que precisa continuar com a aspirina para conseguir se concentrar no trabalho. O Dr. Smith responde que ele pode até mesmo continuar com a aspirina, contanto que a sua medicação antiulcerosa seja modificada, substituindo o antagonista H2 por um inibidor da bomba de prótons.

QUESTÕES

- **1.** Quais os fatores de risco apresentados por Tom para o desenvolvimento de doença ulcerosa péptica? Qual o papel do *H. pylori* e do uso de AINE nesta doença?
- **2.** Por que Tom recebeu um inibidor da bomba de prótons para tratamento de seu primeiro episódio de doença ulcerosa péptica? Por que foi prescrito um antagonista H2 no segundo episódio e, a seguir, um inibidor da bomba de prótons quando insistiu em utilizar a aspirina como analgésico?
- **3.** Por que Tom recebeu claritromicina em lugar de metronidazol para o tratamento da infecção por *H. pylori?*

FISIOLOGIA DA SECREÇÃO GÁSTRICA DE ÁCIDO

CONTROLE NEURO-HORMONAL DA SECREÇÃO GÁSTRICA DE ÁCIDO

O ácido clorídrico é secretado no estômago pelas **células parietais**, que se localizam nas glândulas oxínticas do fundo e do corpo gástricos. A célula parietal transporta ativamente H^+ através de suas membranas canaliculares apicais por intermédio das H^+/K^+-ATPases (bombas de prótons), responsáveis pela troca do H^+ intracelular pelo K^+ extracelular. Esse processo é regulado por três secretagogos neuro-hormonais: **histamina**, **gastrina** e **acetilcolina** (ACh). Cada um desses secretagogos liga-se a receptores específicos na membrana basolateral da célula parietal e os ativa, desencadeando, assim, as mudanças bioquímicas necessárias para o transporte ativo do H^+ para fora da célula.

A histamina, que é liberada pelas **células enterocromafim-símiles (ECL)** localizadas e adjacentes às glândulas oxínticas e pelos **mastócitos** na lâmina própria, liga-se a **receptores H2** de histamina sobre a célula parietal. A ativação dos receptores H2 estimula a adenilil ciclase e aumenta o monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) intracelular. Por sua vez, o cAMP ativa a proteinocinase dependente de cAMP que fosforila a H^+/K^+-ATPase na membrana apical da célula. A fosforilação do trocador ativa a saída do H^+ da célula parietal para a luz gástrica (Fig. 45.1).

A gastrina é secretada na corrente sangüínea pelas **células G** do antro gástrico, enquanto a ACh é liberada dos nervos pós-ganglionares cujos corpos celulares se localizam na submucosa (plexo de Meissner). Esses secretagogos ligam-se a seus receptores respectivos na célula parietal e, desse modo, aumentam os níveis intracelulares de cálcio (Ca^{2+}). O Ca^{2+} liga-se à calmodulina e estimula a adenilil ciclase. O Ca^{2+} também ativa a proteinocinase C, que fosforila e ativa a H^+/K^+-ATPase para aumentar a secreção de H^+ (Fig. 45.1).

Enquanto a histamina, a gastrina e a ACh aumentam a secreção de ácido pelas células parietais, as **células D secretoras de somatostatina** e as **prostaglandinas** limitam a extensão da secreção gástrica de ácido. A somatostatina diminui a secreção

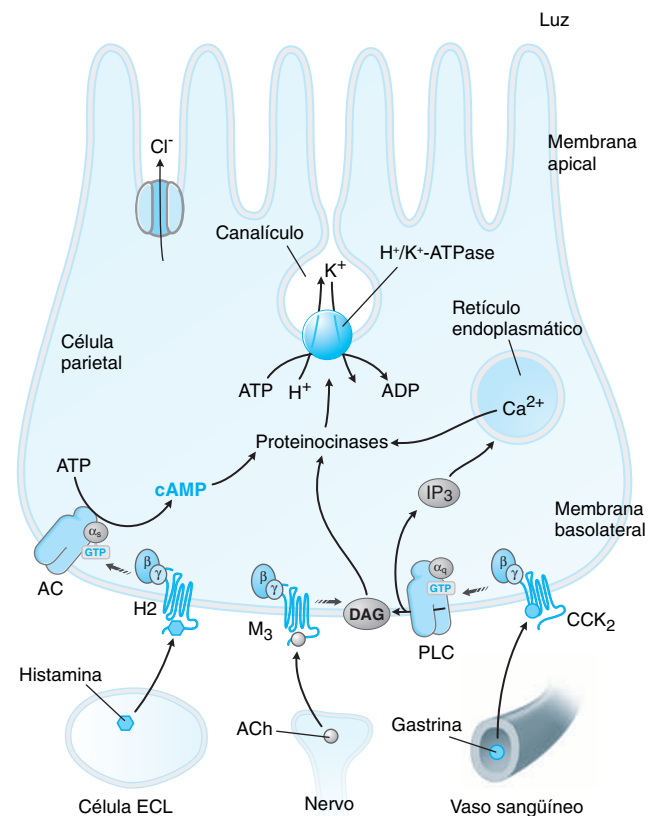



Fig. 45.1 Controle da secreção de ácido pelas células parietais. A estimulação da secreção de ácido pelas células parietais é modulada por vias parácrina (histamina), neuroendócrina (acetilcolina [ACh]) e endócrina (gastrina), que ativam seus respectivos receptores (H2, M_3 e CCK_2). A ativação do receptor H2 aumenta o cAMP, que ativa as proteinocinases. A ativação dos receptores de M_3 e CCK_2 estimula a liberação de Ca^{2+} pela via de IP_3 mediada por C_q/DAG; esses sinais também estimulam a atividade da proteinocinase. A ativação da proteinocinase também resulta em fosforilação e ativação da H^+/K^+-ATPase da membrana canalicular, que bombeia íons H^+ na luz do estômago. Um canal de Cl^- da membrana apical acopla o efluxo de Cl^- com o efluxo de H^+, enquanto um canal de K^+ da membrana apical (*não ilustrado*) recicla o K^+ para fora da célula. O resultado final desse processo consiste na rápida extrusão de HCl na luz do estômago.

ácida através de três mecanismos (1) inibição da liberação de gastrina das células G por um mecanismo parácrino; (2) inibição da liberação de histamina das células ECL e dos mastócitos; e (3) inibição direta da secreção de ácido pelas células parietais. A prostaglandina E_2 (PGE_2) intensifica a resistência da mucosa à lesão tecidual ao: (1) reduzir a secreção gástrica basal e estimulada de ácido; e (2) aumentar a secreção de bicarbonato pelas células epiteliais, a produção de muco, a renovação celular e o fluxo sangüíneo local.

FASES DA SECREÇÃO GÁSTRICA DE ÁCIDO

As secreções gástricas aumentam de modo considerável durante uma refeição. A secreção gástrica de ácido ocorre em três fases.

A **fase cefálica** envolve respostas à visão, paladar, olfato e pensamento do alimento. A "ingestão simulada" de alimento, um experimento em que o alimento é mastigado, mas não deglutido, desencadeia um aumento da secreção de ácido mediado por estimulação vagal e secreção aumentada de gastrina.

A distensão mecânica do estômago e a ingestão de aminoácidos e peptídios estimulam a **fase gástrica**. A distensão ativa receptores de estiramento na parede do estômago, que estão associados a nervos intramurais curtos e fibras vagais. Os nutrientes luminais, como os aminoácidos, constituem poderosos estimulantes para liberação de gastrina. A gastrina é transportada pelo sangue circulante até a mucosa oxíntica e estimula as células ECL, que liberam histamina. Nessa fase, a inibição da liberação de gastrina das células G do antro gástrico mediada pelo ácido ($pH < 3$) proporciona uma importante retroalimentação negativa sobre a secreção de ácido. A secreção de ácido também é inibida pela liberação de somatostatina das células B do antro.

A **fase intestinal** envolve a estimulação da secreção gástrica de ácido pela proteína digerida no intestino. A gastrina também desempenha um importante papel na mediação dessa fase.

FATORES PROTETORES

Os fatores que protegem a mucosa gástrica incluem o muco gástrico, o bicarbonato gástrico e duodenal, as prostaglandinas (discutidas anteriormente e no Cap. 41), o processo de restituição (reparo) e o fluxo sangüíneo. As células epiteliais do estômago secretam **muco**, que atua como lubrificante para proteger as células mucosas de escoriações. A camada de muco, que consiste em glicoproteínas hidrofílicas que são viscosas e possuem propriedades formadoras de gel, permite a formação de uma camada ininterrupta de água na superfície luminal do epitélio. Juntos, o muco e a água atenuam a lesão potencial produzida pelo ambiente ácido da luz gástrica. As prostaglandinas estimulam a secreção de muco, enquanto os AINE e os agentes anticolinérgicos inibem a produção de muco. Além disso, o *H. pylori* destrói a integridade da camada de muco (ver adiante).

À semelhança do muco, o **bicarbonato** protege o epitélio gástrico ao neutralizar o ácido gástrico. O bicarbonato é secretado pelas células epiteliais na superfície luminal da mucosa gástrica, em fendas gástricas e na superfície luminal da mucosa duodenal. A secreção de bicarbonato no duodeno serve para neutralizar o ácido que chega ao intestino proveniente do estômago.

A **restituição** refere-se à capacidade de reparo da mucosa gástrica. Ocorre reparo da lesão através da migração de células epiteliais intactas ao longo da membrana basal, preenchendo os defeitos criados pela descamação das células lesadas.

O fator protetor final é o **fluxo sangüíneo**. O fluxo sangüíneo para a mucosa gástrica remove o ácido que sofreu difusão através da camada de muco lesada.

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA

A ulcera péptica refere-se a uma perda da integridade do revestimento do estômago ou do duodeno. A solução de continuidade pode atingir a mucosa, a muscular da mucosa, a submucosa e, em alguns casos, as camadas mais profundas da parede muscular. Esse comprometimento da integridade da mucosa pode causar dor, sangramento, obstrução, perfuração e até mesmo morte. As úlceras pépticas são causadas por um desequilíbrio entre os fatores protetores e fatores lesivos da mucosa gastrintestinal. Esta seção descreve os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na formação das úlceras, dos quais os dois mais comuns são a infecção por *H. pylori* e o uso de AINE.

HELICOBACTER PYLORI

O ***H. pylori*** é uma bactéria Gram-negativa espiralada e constitui a causa mais comum de doença ulcerosa péptica não associada ao uso de AINE. O *H. pylori* tem sido encontrado no antro gástrico de um número significativo de pacientes com úlceras duodenais e gástricas, incluindo Tom em sua primeira consulta com o Dr. Smith no caso apresentado na introdução. A erradicação do *H. pylori* leva a uma redução nas taxas de recorrência e recidiva em pacientes com úlceras. Este último achado e o fato de que muitos pacientes com úlceras são infectados por *H. pylori* constituem a principal evidência para o papel etiológico do *H. pylori* na doença ulcerosa péptica.

O *H. pylori* reside no ambiente ácido do estômago. A infecção inicial é transmitida por via oral. Uma vez ingerida, a bactéria microaerofílica utiliza seus quatro a seis flagelos para movimentar-se sinuosamente através da camada de muco gástrico. O *H. pylori* fixa-se a moléculas de adesão sobre a superfície das células epiteliais gástricas. No duodeno, a bactéria fixa-se apenas a áreas contendo células epiteliais gástricas que surgiram em decorrência de lesão ácida excessiva da mucosa duodenal (metaplasia gástrica). O *H. pylori* tem a capacidade de viver neste ambiente hostil em parte devido à produção da enzima **urease**, que converte a uréia em amônia. A amônia tampona o H^+ e forma hidróxido de amônio, criando uma nuvem alcalina ao redor da bactéria e protegendo-a do ambiente ácido do estômago.

Os fatores de virulência do *H. pylori* causam lesão no hospedeiro. A urease é um desses fatores lesivos, visto que se trata de um antígeno que desencadeia uma poderosa resposta imune. Além disso, o hidróxido de amônio produzido pela urease causa lesão das células epiteliais gástricas. Outros fatores de virulência incluem lipopolissacarídios (endotoxinas), que são componentes da membrana externa da bactéria, bem como uma lipase e uma protease, que são secretadas pelas bactérias e que degradam a mucosa gástrica. A citotoxidade produzida pelo *H. pylori* também foi relacionada com duas proteínas associadas a citotoxinas de vacúolos, a cagA e a vacA.

A persistência do *H. pylori* pode ser atribuída, em parte, à resposta imune inapropriada que ele desencadeia. Em lugar da resposta imune T_H2 normal da mucosa, que controla as infecções luminais através do anticorpo secretor (IgA), o *H. pylori* deflagra uma resposta T_H1. As citocinas associadas à resposta T_H1 induzem inflamação e lesão das células epiteliais.

Vários outros mecanismos caracterizam a doença ulcerosa péptica induzida por *H. pylori* (Fig. 45.2). A secreção de ácido apresenta-se aumentada em pacientes com úlceras duodenais associadas a *H. pylori*. Acredita-se que isso seja o resultado dos níveis elevados de gastrina circulante, que induzem a proliferação das células parietais com aumento da produção de ácido. O aumento da secreção de gastrina ocorre através de dois mecanismos: (1) a amônia gerada pelo *H. pylori* produz um ambiente alcalino na proximidade das células G e, dessa maneira, estimula a liberação de gastrina; e (2) o número de células D antrais é menor do que o normal em pacientes infectados por *H. pylori*, resultando em diminuição da produção de somatostatina e liberação aumentada de gastrina. O *H. pylori* também diminui a secreção de bicarbonato duodenal e, assim, enfraquece os mecanismos protetores da mucosa duodenal.

A presença de infecção pelo *H. pylori* pode ser detectada pelo **teste da uréia marcada com ^{13}C** no ar exalado, que se baseia na produção de urease pelo microrganismo. Neste teste, a urease converte a ^{13}C-uréia ingerida em $^{13}CO_2$ na presença do *H. pylori* no estômago, e o $^{13}CO_2$ é então detectado na respiração. Na atualidade, o teste da uréia marcada com ^{13}C no ar exalado constitui o melhor teste diagnóstico para *H. pylori*; outros métodos de detecção incluem o exame histológico de uma biópsia da mucosa gástrica (como aquela inicialmente efetuada no caso de Tom), sorologia para anticorpos dirigidos contra *H. pylori* e teste do antígeno fecal.

AINE

Mais de 100.000 pacientes são hospitalizados a cada ano devido a complicações gastrintestinais associadas ao uso de AINE, e, nesses pacientes, o sangramento gastrintestinal está associado a uma taxa de mortalidade de 5 a 10%. O trato gastrintestinal constitui o alvo mais comum dos efeitos adversos do uso de AINE.

A lesão gastrintestinal associada aos AINE é atribuível tanto à *lesão tópica* quanto aos *efeitos sistêmicos* desses fármacos (Fig. 45.3). Os AINE são, em sua maioria, ácidos orgânicos fracos. No ambiente ácido do estômago, esses fármacos são compostos neutros que podem atravessar a membrana plasmática e penetrar nas células epiteliais gástricas. No ambiente intracelular neutro, os fármacos são reionizados e retidos. A conseqüente lesão intracelular é responsável pela lesão gastrintestinal local associada ao uso de AINE.

Os AINE também provocam lesão sistêmica do revestimento gastrintestinal, devido, em grande parte, à diminuição da síntese de prostaglandinas na mucosa. Conforme descrito detalhadamente no Cap. 41, a formação de prostaglandinas a partir do ácido araquidônico é catalisada por duas enzimas ciclo-oxigenases. Em geral, a ciclo-oxigenase-1 (COX-1) possui expressão constitutiva e produz as prostaglandinas gástricas responsáveis pela integridade da mucosa, enquanto a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) é induzida por estímulos inflamatórios. A inibição da COX-1 pelos AINE pode levar à ulceração da mucosa, visto que a inibição da síntese de PGE_2 remove um dos mecanismos protetores que mantêm a integridade da mucosa gástrica. Embora os **AINE seletivos da COX-2** (coxibes) possam estar associados a um menor risco de formação de úlceras do que os **AINE não-seletivos**, os coxibes parecem estar associados a um aumento na taxa de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Vários dos AINE seletivos da COX-2 foram voluntariamente retirados do mercado (rofecoxibe e valdecoxibe), enquanto o uso do terceiro foi voluntariamente limitado (celecoxibe). Os efeitos cardiovasculares adversos dos inibidores seletivos da COX-2 podem resultar da supressão da produção de prostaciclinas pelas células endoteliais vasculares (catalisada pela COX-1 e pela COX-2), permitindo que o tromboxano produzido pelas plaquetas (catalisado pela COX-1) exerça um efeito protrombótico sem qualquer oposição (ver Cap. 41).

Embora haja muitas evidências quanto à lesão dos AINE causada pela inibição da síntese de prostaglandinas, existem outros mecanismos sistêmicos pelos quais esses fármacos podem causar úlceras. Por exemplo, os AINE aumentam a expressão de moléculas de adesão intercelular no endotélio vascular da mucosa gástrica. A maior aderência dos neutrófilos ao endotélio vascular induz a liberação de radicais livres e de proteases, que provocam lesão da mucosa gástrica.

HIPERSECREÇÃO DE ÁCIDO

A hipersecreção de ácido constitui um importante fator etiológico em alguns pacientes com doença ulcerosa péptica. A **síndrome de Zollinger-Ellison** e as **úlceras de Cushing** são dois exemplos clínicos em que a hiperacidez leva ao desenvolvimento de doença ulcerosa péptica. Na síndrome de Zollinger-

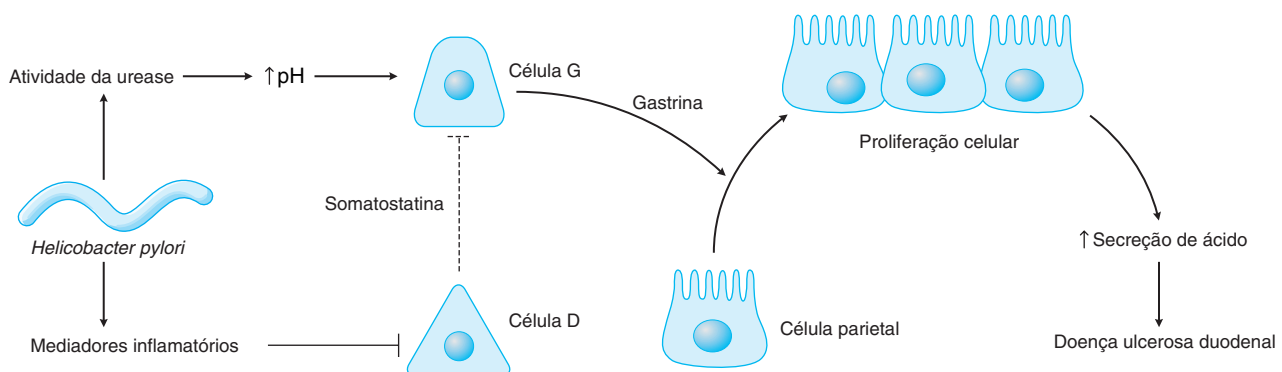



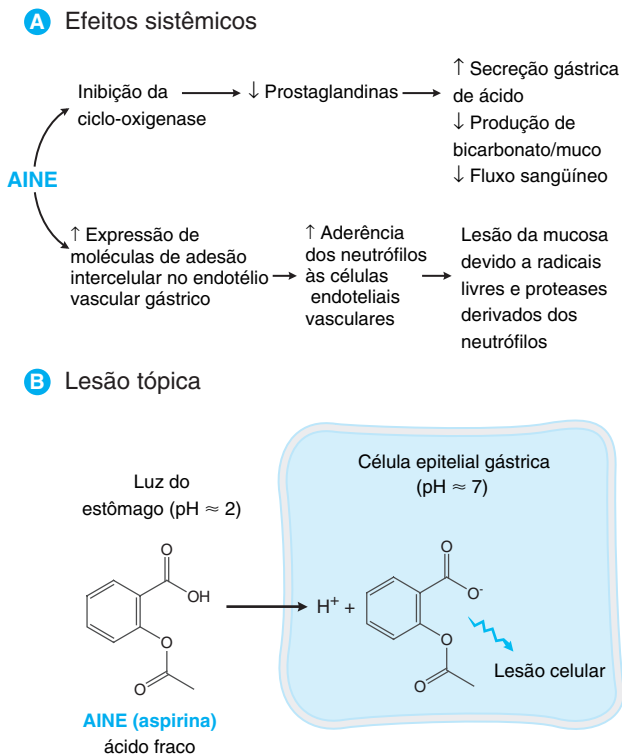
Fig. 45.2 Papel do *H. pylori* na doença ulcerosa péptica duodenal. São ilustrados dois dos mecanismos pelos quais a infecção por *H. pylori* predispõe à doença ulcerosa péptica. No primeiro desses mecanismos, os mediadores inflamatórios induzidos pelo *H. pylori* inibem secreção de somatostatina pelas células D no antro gástrico. A diminuição da secreção de somatostatina pelas células D leva à desinibição da liberação de gastrina das células G. No segundo mecanismo, o hidróxido de amônio produzido pela urease derivada do *H. pylori* aumenta o pH gástrico, o que, por sua vez, estimula a secreção de gastrina. A ativação da liberação de gastrina por esses dois mecanismos leva à proliferação das células parietais, aumentando a capacidade funcional de secreção de íons H^+ da mucosa gástrica e predispondo, assim, ao desenvolvimento de doença ulcerosa duodenal.

B Lesão tópica

Fig. 45.3 Papel dos AINE na doença ulcerosa péptica. A doença ulcerosa péptica associada ao uso de AINE resulta tanto de efeitos sistêmicos quanto de lesão tópica. **A.** Efeitos sistêmicos: Os AINE inibem a ciclo-oxigenase e, portanto, diminuem a produção de prostaglandinas. Como as prostaglandinas ativam a G_i e, portanto, diminuem a geração de cAMP nas células parietais gástricas, a produção diminuída de prostaglandinas provoca aumento na secreção gástrica de ácido. As prostaglandinas diminuídas também reduzem a produção de bicarbonato e de muco, bem como o fluxo sangüíneo no estômago. Outro efeito sistêmico envolve a expressão aumentada de moléculas de adesão intercelulares (ICAM) no endotélio vascular do estômago, aumentando, assim, a aderência dos neutrófilos às células endoteliais vasculares. Os neutrófilos liberam radicais livres e proteases que causam lesão da mucosa. **B.** Efeitos tópicos. Os AINE induzem lesão local através da retenção de íons. A partir da luz do estômago, o fármaco penetra na célula epitelial gástrica na sua forma protonada (sem carga). No ambiente neutro do citoplasma, o AINE é ionizado e retido no interior da célula, provocando lesão celular.

Ellison, um tumor secretor de gastrina das células não-beta do pâncreas endócrino leva a um aumento na secreção de ácido. Nas úlceras de Cushing, que são observadas em pacientes com lesão cranioencefálica grave, o aumento do tônus vagal (colinérgico) provoca hiperacidez gástrica (ver Fig. 45.1).

OUTROS FATORES

A pepsina é uma enzima digestiva secretada pelas células principais gástricas na forma do precursor inativo, o pepsinogênio. Os estudos realizados sugerem que a pepsina desempenha um papel na formação de úlcera. O tabagismo está associado à doença ulcerosa péptica, devido ao comprometimento do fluxo sangüíneo e da cicatrização da mucosa e inibição da produção pancreática de bicarbonato. O consumo de cafeína (aumento da secreção ácida), a cirrose alcoólica, o uso de glicocorticóides e as influências genéticas também estão associados à doença ulcerosa péptica. Por fim, o estresse psicológico crônico pode, em certas ocasiões, constituir uma importante causa de doença ulcerosa péptica.

No caso descrito na introdução, Tom fumava cigarros, consumia uma grande quantidade de café e encontrava-se sob estresse para concluir a sua tese sobre informática. Esses fatores podem ter contribuído para o desenvolvimento de uma úlcera.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

Como diversos mecanismos fisiopatológicos podem levar ao desenvolvimento de uma doença ulcerosa péptica, o manejo clínico requer a consideração de múltiplas opções farmacológicas. Os agentes disponíveis podem ser divididos em fármacos que: (1) diminuem a secreção de ácido; (2) neutralizam o ácido; (3) promovem a defesa da mucosa e (4) modificam os fatores de risco (Fig. 45.4).

AGENTES QUE DIMINUEM A SECREÇÃO DE ÁCIDO

Antagonistas dos Receptores H2

A descoberta dos **antagonistas dos receptores H2** por Black e colaboradores, na década de 1970, modificou consideravelmente o tratamento da doença ulcerosa péptica. Esses pesquisadores identificaram um segundo receptor de histamina e elucidaram o seu papel na secreção gástrica de ácidos. Os antagonistas dos receptores H2 inibem de modo reversível e competitivamente a ligação da histamina aos receptores H2, resultando em supressão da secreção gástrica de ácido. Os antagonistas dos receptores H2 também diminuem indiretamente a secreção gástrica de ácido induzida pela gastrina e pela acetilcolina.

Dispõe-se de quatro antagonistas dos receptores H2: a **cimetidina,** a **ranitidina**, a **famotidina** e a **nizatidina** (Fig. 45.5). Os antagonistas dos receptores H2 são rapidamente absorvidos pelo intestino delgado. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de 1 a 3 horas. A eliminação dos antagonistas dos receptores H2 envolve tanto a excreção renal quanto o metabolismo hepático. Por conseguinte, é importante diminuir a dose desses fármacos em pacientes com insuficiência hepática ou renal. Uma exceção é a nizatidina, que é eliminada primariamente pelos rins.

Todos os quatro fármacos são bem tolerados em geral. Os efeitos adversos ocasionais mínimos incluem diarréia, cefaléia, dor muscular, obstipação e fadiga. Os antagonistas dos receptores H2 podem causar confusão e alucinações em alguns pacientes. Entretanto, esses efeitos adversos sobre o sistema nervoso central (SNC) são incomuns e tipicamente estão associados à administração intravenosa do antagonista do receptor H2. Outros efeitos adversos específicos da cimetidina, o primeiro antagonista do receptor H2 a ser desenvolvido, são discutidos adiante.

Podem ocorrer diversas interações medicamentosas clinicamente significativas com os antagonistas dos receptores H2. Por exemplo, o cetoconazol, um fármaco que necessita de um meio ácido para a sua absorção gástrica, apresenta uma redução de sua captação no ambiente alcalino criado pelos antagonistas dos receptores H2. Como segundo exemplo, os antagonistas dos receptores H2 competem pela secreção tubular renal de procainamida e de alguns outros fármacos.

A cimetidina inibe muitas enzimas do citocromo P450 e, por conseguinte, pode interferir no metabolismo hepático de diversos fármacos. Por exemplo, a cimetidina pode diminuir o metabolismo da lidocaína, fenitoína, quinidina, teofilina e varfarina, permi-

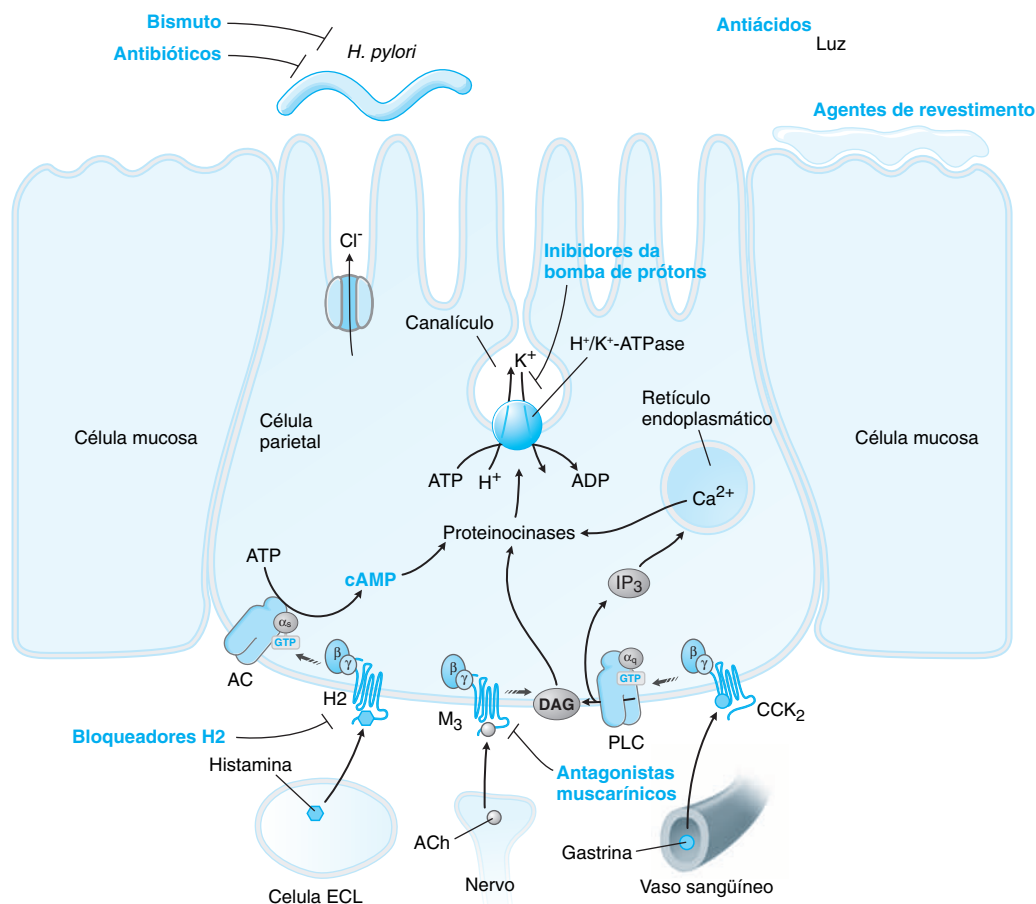



Fig. 45.4 Locais de ação dos fármacos utilizados no tratamento da doença ulcerosa péptica. Os antagonistas dos receptores H2 (bloqueadores H2) inibem a ativação do receptor H2 de histamina pela histamina endógena. Os antagonistas muscarínicos inibem a sinalização através do receptor muscarínico M_3 de acetilcolina (ACh). Os inibidores da bomba de prótons diminuem a atividade da H^+/K^+-ATPase na membrana canalicular da célula parietal. Os antiácidos neutralizam o ácido na luz gástrica. Os agentes de revestimento proporcionam uma camada protetora sobre a superfície epitelial da mucosa gástrica. O bismuto e os antibióticos têm, como ação, erradicar o *H. pylori* da camada mucosa que reveste a mucosa gástrica. A infecção por *H. pylori* constitui um importante fator contribuinte na patogenia da doença ulcerosa péptica.

tindo o acúmulo de níveis tóxicos desses fármacos. A cimetidina parece inibir as enzimas do citocromo P450 em maior grau do que os outros antagonistas dos receptores H2, e pode-se preferir utilizar um antagonista do receptor H2 diferente da cimetidina quando o paciente está fazendo uso de outras medicações.

A cimetidina atravessa a placenta e é secretada no leite materno, razão pela qual não é recomendada para uso durante a gravidez ou durante o aleitamento. A cimetidina pode exercer efeitos antiandrogênicos, em virtude de sua ação como antagonista no receptor de andrógenos, resultando em ginecomastia (aumento das mamas) nos homens e galactorréia (secreção de leite) nas mulheres.

Inibidores da Bomba de Prótons

Os **inibidores da bomba de prótons** bloqueiam a H^+/K^+-ATPase (bomba de prótons). Quando comparados com os antagonistas do receptor H2, os inibidores da bomba de prótons são superiores na supressão da secreção de ácido e na promoção da cicatrização de úlceras pépticas. O **omeprazol** é o protótipo dos inibidores da bomba de prótons. Vários outros inibidores da bomba de prótons também foram desenvolvidos, incluindo o **esomeprazol** (o enantiômero [*S*] do omeprazol), o **rabeprazol**, o **lansoprazol** e o **pantoprazol** (Fig. 45.6).

Todos os inibidores da bomba de prótons são profármacos que exigem a sua ativação no ambiente ácido do canalículo da célula parietal. As formulações orais desses fármacos são de revestimento entérico para prevenir a sua ativação prematura. O profármaco é convertido em sua forma **sulfenamida** ativa no ambiente canalicular ácido, e a sulfenamida reage com um resíduo de cistina da H^+/K^+-ATPase, formando uma ligação dissulfeto covalente (Fig. 45.7). A ligação covalente do fármaco inibe irreversivelmente a atividade da bomba de prótons, levando a uma supressão prolongada e quase completa da secreção de ácido. Para que a secreção de ácido possa recomeçar, a célula parietal precisa sintetizar novas moléculas de H^+/K^+-ATPase, um processo que leva aproximadamente 18 horas.

Os cinco inibidores da bomba de prótons disponíveis apresentam taxas semelhantes de absorção e biodisponibilidade oral. O rabeprazol e o lansoprazol parecem ter um início de ação significativamente mais rápido do que o omeprazol e o pantoprazol. A comparação de sua eficiência sugere que o esomeprazol inibe a secreção ácida mais efetivamente do que outros inibidores da bomba de prótons em doses terapêuticas.

Histamina
(anel imidazol)

Cimetidina
(anel imidazol)

Ranitidina
(anel furano)

Famotidina
(anel tiazol)

Nizatidina
(anel tiazol)

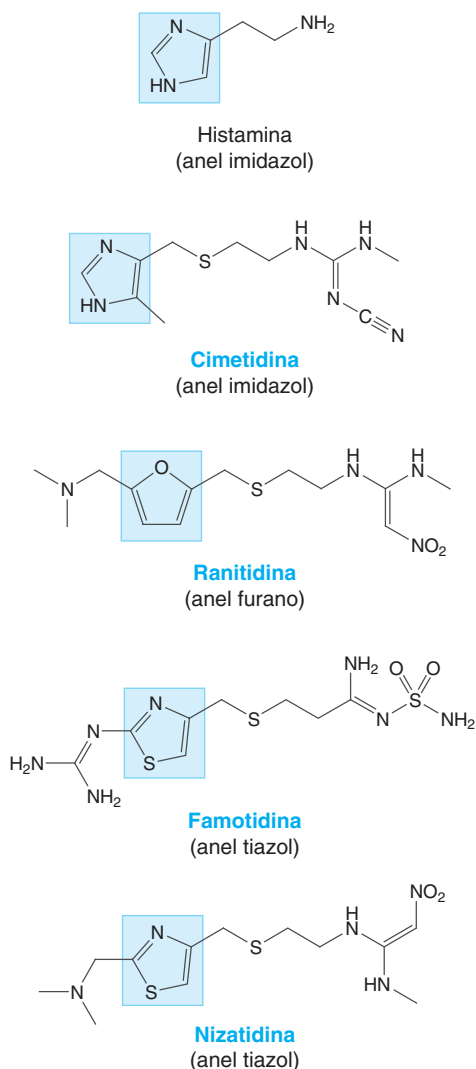



Fig. 45.5 Antagonistas do receptor H2 de histamina. Os antagonistas do receptor H2 compartilham componentes relacionados com a histamina, proporcionando uma base estrutural para a inibição do receptor H2. Para uma descrição mais detalhada da estrutura desses agentes, ver a legenda da Fig. 42.5.

Omeprazol

Esomeprazol

Rabeprazol

Lansoprazol

Pantoprazol

Fig. 45.6 Inibidores da bomba de prótons. Os inibidores da bomba de prótons formam uma família de profármacos estruturalmente relacionados que são ativados pelo mecanismo ilustrado na Fig. 45.7. Observe que o esomeprazol é o enantiômero (*S*) do omeprazol, que é formulado como mistura racêmica dos enantiômeros (*R*) e (*S*).

Indicações Clínicas

Os inibidores da bomba de prótons são utilizados no tratamento de úlceras associadas a *H. pylori* e úlceras hemorrágicas, bem como para permitir o uso contínuo de AINE em paciente com úlcera péptica conhecida.

Os inibidores da bomba de prótons são preferidos para o tratamento da doença ulcerosa péptica quando há infecção concomitante por *H. pylori*, visto que contribuem para a erradicação da infecção ao inibir o crescimento de *H. pylori*.

Os inibidores da bomba de prótons também são efetivos na prevenção de úlceras hemorrágicas recorrentes. A formação de coágulo envolve processos que são afetados em ambiente ácido, e a profunda supressão da secreção gástrica de ácido pelos inibidores da bomba de prótons ajuda a manter a integridade do coágulo no leito da úlcera. Por exemplo, a infusão intravenosa de omeprazol é capaz de manter o pH intragástrico acima de 6,0, sustentando, assim, a agregação plaquetária e a estabilidade do coágulo (ver adiante).

Os inibidores da bomba de prótons são superiores aos antagonistas dos receptores H2 (ranitidina) no processo de cicatrização de úlceras gástricas e duodenais associadas aos AINE, quando o paciente continua utilizando AINE, mais provavelmente pelo fato de que os inibidores da bomba de prótons têm mais capacidade de sustentar um aumento constante do pH gástrico.

Várias considerações podem favorecer o uso dos antagonistas do receptor H2 em relação aos inibidores da bomba de prótons. Os antagonistas dos receptores H2 vêm sendo utilizados há mais tempo do que os inibidores da bomba de prótons, e seus efeitos adversos foram mais bem estudados. Isso pode representar um aspecto particularmente importante para

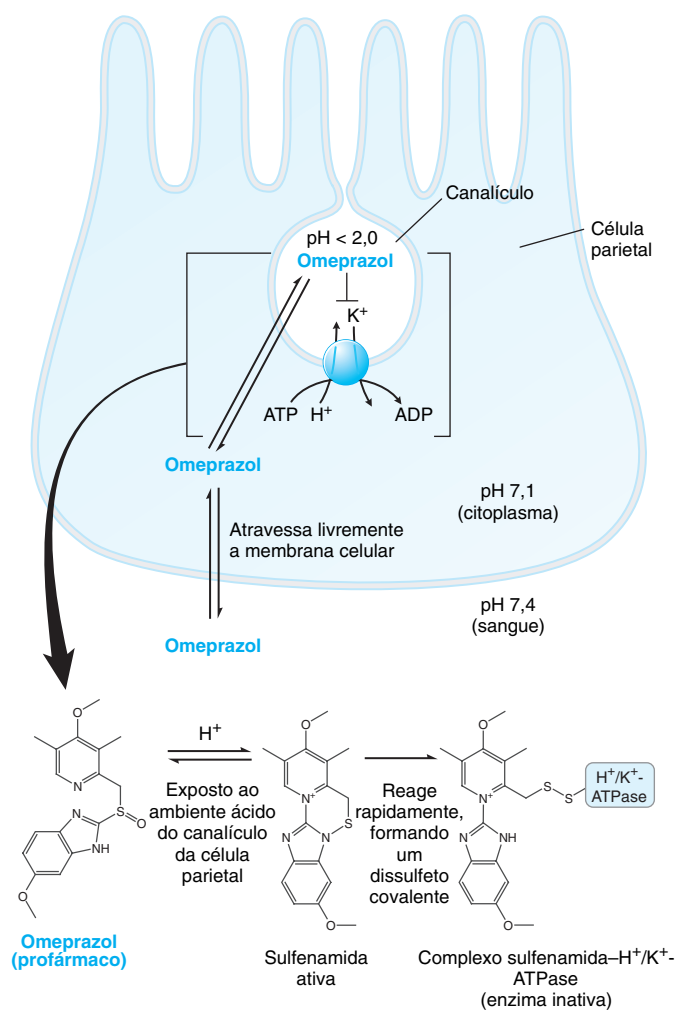



Fig. 45.7 Mecanismo de ação do omeprazol, um inibidor da bomba de prótons. O omeprazol penetra livremente no citoplasma da célula parietal (pH 7,1) na forma sem carga. No ambiente ácido do sistema canalicular da célula parietal (pH < 2,0), o omeprazol é convertido em sua forma sulfenamida ativa. A sulfenamida reage com um resíduo de cisteína na H^+/K^+-ATPase, formando uma ligação dissulfeto covalente. A modificação covalente da H^+/K^+-ATPase inibe a atividade da bomba de prótons e, portanto, impede a secreção de ácido.

mulheres grávidas, visto que os antagonistas dos receptores H2 (com a exceção da cimetidina) possuem segurança comprovada durante a gravidez, enquanto a segurança dos inibidores da bomba de prótons durante a gravidez não está tão bem estabelecida. Por conseguinte, não se recomenda o uso de inibidores da bomba de prótons durante a gravidez, a não ser que a sua administração seja absolutamente necessária. Além disso, os antagonistas dos receptores H2 são, em geral, de menor custo do que os inibidores da bomba de prótons. A possibilidade de que os inibidores da bomba de prótons possam causar tumores carcinóides gástricos constitui, algumas vezes, uma preocupação no tratamento a longo prazo com esses fármacos, embora essa associação não tenha sido observada nos seres humanos.

No caso apresentado na introdução, Tom recebeu inicialmente um inibidor da bomba de prótons, devido à presença de infecção por *H. pylori* associada. No segundo episódio, foi prescrito um antagonista do receptor H2, visto que não havia infecção associada por *H. pylori* e o antagonista do receptor H2 era de custo mais acessível. Entretanto, quando percebeu que Tom necessitava continuar com o uso de aspirina, o Dr. Smith prescreveu um inibidor da bomba de prótons para permitir o uso concomitante do AINE.

Formulações

Dispõe-se de quatro dos cinco inibidores da bomba de prótons (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol e pantoprazol) em formas intravenosas. As formulações intravenosas dos inibidores da bomba de prótons são clinicamente úteis, visto que essa via de administração evita o ambiente ácido agressivo do estômago e da parte superior do duodeno. A via intravenosa permite que uma maior quantidade do fármaco alcance o local de ação no canalículo da célula parietal sem sofrer degradação. Por exemplo, o esomeprazol apresenta uma concentração máxima duas vezes maior e uma área sob a curva de concentração plasmática (ASC) 66 a 83% maior quando a dose é administrada por via intravenosa, em lugar da via oral. A U. S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou formulações intravenosas do lansoprazol (limite de 7 dias), esomeprazol (limite de 10 dias) e pantoprazol (limite de 10 dias) para o tratamento da esofagite erosiva em pacientes incapazes de tomar medicações orais. O pantoprazol intravenoso também foi aprovado para o tratamento do estado hipersecretor induzido pela gastrina associado à síndrome de Zollinger-Ellison.

A formulação intravenosa deve ser reservada para pacientes que necessitam de acentuada supressão ácida ou que são incapazes de tomar medicações orais. Os pacientes com esofagite erosiva e aqueles com comprometimento da absorção gastrintestinal também são candidatos ao tratamento com inibidores da bomba de prótons intravenosos. Uma boa indicação para o uso de um inibidor da bomba de prótons por via intravenosa seria a hemorragia gastrintestinal superior com evidência endoscópica de vaso sangüíneo visível, visto que o ácido gástrico compromete a formação do coágulo (ver anteriormente). Devido à meia-vida curta dos inibidores da bomba de prótons (cerca de 1 hora), pode ser necessário utilizar uma dose de ataque do fármaco, seguida de infusão intravenosa contínua. A infusão intravenosa seria substituída por uma formulação oral uma vez interrompido o sangramento, visto que não existe nenhuma diferença significativa entre as formulações orais e intravenosas em termos de supressão do ácido.

Metabolismo e Excreção

Os cinco inibidores da bomba de prótons disponíveis apresentam taxas semelhantes de metabolismo. Quatro desses fármacos são metabolizados por enzimas do citocromo P450 no fígado (especificamente, pela CYP2C19 e CYP3A4). O rabeprazol é metabolizado, em grande parte, através de uma via de redução não-enzimática. O Boxe 45.1 descreve o efeito das diferenças famacogenéticas sobre o metabolismo do omeprazol, lansoprazol, esomeprazol e pantoprazol mediado pelo citocromo P450.

Após o seu metabolismo pelo fígado, os metabólitos dos inibidores da bomba de prótons são excretados pelos rins. Em geral, os pacientes com doença renal crônica não necessitam de nenhum ajuste da dose padrão. Entretanto, os pacientes que apresentam insuficiência hepática devem ser tratados com doses mais baixas desses fármacos. Os pacientes idosos geralmente não necessitam de redução da dose, mesmo apesar de uma depuração plasmática reduzida, visto que a meia-vida plasmática é curta e, tipicamente, não ocorre acúmulo do fármaco.

BOXE 45.1 Metabolismo dos Inibidores da Bomba de Prótons

A resposta de um indivíduo ao tratamento com um inibidor da bomba de prótons (IBP) pode variar desde uma acentuada redução da secreção de ácido até pouca alteração na secreção de ácido. A farmacogenética do metabolismo de fármacos constitui o principal fator responsável por essa variação. O omeprazol, o lansoprazol, o esomeprazol e o pantoprazol são extensamente metabolizados no fígado a metabólitos menos ativos ou inativos; desses quatro IBP, o omeprazol é o mais extensamente metabolizado, enquanto o pantoprazol é o que apresenta metabolismo menos extenso. O metabolismo dos IBP envolve duas isoenzimas do citocromo P450, a CYP2C19 e a CYP3A4 (também denominadas P450 2C19 e P450 3A4, respectivamente). A CYP2C19 é responsável pelo metabolismo principal dos IBP, enquanto a CYP3A4 atua como via metabólica auxiliar quando a via principal através da CYP2C19 encontra-se saturada. Os estudos realizados demonstraram que os indivíduos apresentam diferentes taxas de metabolismo e depuração desses fármacos, em virtude de polimorfismos genéticos nas isoenzimas CYP2C19.

Dois polimorfismos da CYP2C19 (CYP2C19m1 e CYP2C19m2) estão associados a uma redução da atividade enzimática. Os portadores de duas cópias dos polimorfismos são "metabolizadores fracos" dos IBP. Os portadores de uma cópia dos polimorfismos são "metabolizadores intermediários a extensos"; a taxa de metabolismo de fármacos mediado pela CYP2C19 encontra-se reduzida, mas não tanto quanto a dos indivíduos que apresentam duas cópias dos polimorfismos. Esses polimorfismos são encontrados mais comumente em populações asiáticas: 20% de algumas populações asiáticas são metabolizadores fracos, enquanto apenas 2 a 6% das populações caucasianas são metabolizadores fracos.

Quando comparados com indivíduos normais ("metabolizadores extensos") que tomam a mesma dose de omeprazol, lansoprazol, esomeprazol ou pantoprazol, os metabolizadores fracos exibem uma redução da depuração dos IBP, levando a concentrações séricas mais altas do fármaco, bem como a um maior grau de inibição do ácido. Felizmente, as doses padrões recomendadas dos IBP levam em consideração essas diferenças, e a maioria dos pacientes atinge um grau de inibição de ácido suficiente, independentemente da variabilidade no metabolismo desses fármacos. Entretanto, as diferenças farmacogenéticas no metabolismo dos IBP podem levar a interações medicamentosas potencialmente significativas. Até o momento, foi constatado que apenas o omeprazol interage com outros fármacos metabolizados pela CYP2C19. Embora geralmente não ocorram interações clinicamente significativas, deve-se estar muito atento se o paciente estiver tomando omeprazol concomitantemente com varfarina, fenitoína, diazepam ou carbamazepina. No futuro, a triagem para a presença de polimorfismos da CYP2C19 poderá permitir ao médico estabelecer qual o IBP mais apropriado para cada paciente e que dosagem deve favorecer mais efetivamente a inibição de ácido, evitando, ao mesmo tempo, as interações medicamentosas.

Os pacientes idosos que apresentam disfunção renal e hepática concomitante devem receber doses mais baixas, a fim de evitar um risco aumentado de efeitos adversos.

Os inibidores da bomba de prótons atravessam a barreira placentária humana. Devido à ausência de dados em animais demonstrando a segurança desses fármacos, o seu uso não é recomendado durante a gravidez. Uma metanálise recente de estudos conduzidos em seres humanos não indicou nenhum aumento na taxa de malformações de crianças nascidas de mães que fizeram uso de inibidores da bomba de prótons durante o primeiro trimestre de gravidez.

Efeitos Adversos

Em geral, os inibidores da bomba de prótons são bem tolerados. Os efeitos adversos podem incluir cefaléia, náusea, distúrbio da função intestinal e dor abdominal. Em certas ocasiões, os inibidores da bomba de prótons provocam uma acentuada redução da secreção de ácido a ponto de ocorrer infecção entérica (p. ex., por *Salmonella*), visto que as bactérias ingeridas não são mortas pelo ácido gástrico. Outra preocupação potencial é a acentuada elevação dos níveis plasmáticos de gastrina associada ao uso dos inibidores da bomba de prótons. Como o ácido gástrico é um regulador fisiológico da secreção de gastrina pelas células G no antro gástrico, a diminuição da secreção de ácido causada pelo tratamento com inibidores da bomba de prótons leva a um aumento na liberação de gastrina. Os efeitos tróficos da gastrina podem induzir hiperplasia das células ECL e das células parietais da mucosa gástrica. Embora ratos tratados durante longos períodos com omeprazol tenham desenvolvido tumores carcinóides gástricos, esses mesmos tumores não foram observados em seres humanos. Em geral, pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison desenvolvem hiperplasia das células ECL e das células parietais, e alguns desenvolvem tumores carcinóides, porém não foi observado nenhum aumento dos tumores carcinóides em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison em uso de inibidores da bomba de prótons. A hipergastrinemia também pode resultar em hipersecreção de rebote de ácido com a interrupção do inibidor da bomba de prótons.

Agentes Anticolinérgicos

Os agentes anticolinérgicos como a **diciclomina** antagonizam os receptores muscarínicos de ACh nas células parietais e, por conseguinte, diminuem a secreção gástrica de ácido. Todavia, os agentes anticolinérgicos raramente são utilizados no tratamento da doença ulcerosa péptica, visto que não são tão efetivos quanto os antagonistas dos receptores H2 ou os inibidores da bomba de prótons. Esses agentes também apresentam numerosos efeitos adversos, incluindo boca seca, visão turva, arritmias cardíacas e retenção urinária.

AGENTES QUE NEUTRALIZAM O ÁCIDO

Os **antiácidos** são utilizados quando necessário para alívio sintomático da dispepsia. Esses agentes neutralizam o ácido clorídrico, reagindo com o ácido para formar água e sais. Os antiácidos mais largamente utilizados consistem em misturas de **hidróxido de alumínio** e **hidróxido de magnésio**. O íon hidróxido reage com íons hidrogênio no estômago, formando água, enquanto o magnésio e o alumínio reagem com bicarbonato nas secreções pancreáticas e com fosfatos da dieta, formando sais. Os efeitos adversos comuns associados a esses antiácidos incluem diarréia (magnésio) e obstipação (alumínio). Quando antiácidos contendo alumínio e magnésio são administrados juntos, é possível evitar a ocorrência de obstipação e diarréia. Os antiácidos que contêm alumínio podem ligar-se ao fosfato, e a conseqüente hipofosfatemia pode causar fraqueza, mal-estar e anorexia. Os pacientes com doença renal crônica devem evitar antiácidos contendo magnésio, visto que podem levar ao desenvolvimento de hipermagnesemia.

O **bicarbonato de sódio** reage rapidamente com HCl, formando água, dióxido de carbono e sal. Os antiácidos que contêm bicarbonato de sódio apresentam grandes quantidades de sódio. Nos pacientes com hipertensão ou sobrecarga hídrica, os antiácidos contendo sódio podem resultar em retenção significativa de sódio.

O **carbonato de cálcio** é menos solúvel que o bicarbonato de sódio; reage com ácido gástrico, produzindo cloreto de cálcio e dióxido de carbono. O carbonato de cálcio não apenas é útil como antiácido, mas também pode servir de suplemento de cálcio para prevenção da osteoporose. O elevado conteúdo de cálcio dessa formulação antiácida pode causar obstipação.

AGENTES QUE PROMOVEM A DEFESA DA MUCOSA

Os agentes que promovem defesa da mucosa são utilizados para alívio sintomático da doença ulcerosa péptica. Esses fármacos incluem agentes de revestimento e prostaglandina.

Agentes de Revestimento

O **sucralfato**, um sal complexo de sulfato de sacarose e hidróxido de alumínio, é um agente de revestimento utilizado para aliviar os sintomas da doença ulcerosa péptica. O sucralfato tem pouca capacidade de modificar o pH gástrico. Na verdade, no ambiente ácido do estômago, esse complexo forma um gel viscoso, que se liga a proteínas de carga positiva, aderindo, assim, às células epiteliais gástricas (incluindo as áreas de ulceração). O gel protege a superfície luminal do estômago da degradação pelo ácido e pela pepsina. Como o sucralfato é pouco solúvel, ocorre pouca absorção sistêmica, com ausência de toxicidade sistêmica. A obstipação é um dos poucos efeitos adversos do sucralfato. Além disso, o sucralfato pode ligar-se a fármacos como antibióticos da quinolona, fenitoína e varfarina, limitando a sua absorção.

O **bismuto coloidal** é um segundo agente de revestimento utilizado na doença ulcerosa péptica. Os sais de bismuto combinam-se com glicoproteínas do muco, formando uma barreira que protege a úlcera contra lesão adicional pelo ácido e pela pepsina. Os agentes que contêm bismuto podem estimular a secreção de bicarbonato e prostaglandina E_2 da mucosa e, por conseguinte, também protegem a mucosa da degradação pelo ácido e pela pepsina. Foi constatado que o bismuto coloidal impede o crescimento do *H. pylori*; com freqüência, esse fármaco é utilizado como parte de um esquema de múltiplos fármacos para a erradicação das úlceras pépticas associadas ao *H. pylori* (ver adiante).

Prostaglandinas

As prostaglandinas podem ser utilizadas no tratamento da doença ulcerosa péptica (ver Cap. 40), especificamente no tratamento das úlceras induzidas por AINE. Os AINE são ulcerogênicos, visto que inibem a síntese de prostaglandinas e, conseqüentemente, interrompem as funções "gastroprotetoras da PGE_2", que consistem em redução da secreção gástrica de ácido e aumento na secreção de bicarbonato, produção de muco e fluxo sangüíneo.

O **misoprostol** é um análogo de prostaglandina utilizado na prevenção de úlceras pépticas induzidas por AINE. Os efeitos adversos mais freqüentes consistem em desconforto abdominal e diarréia. Na prática clínica, esses efeitos adversos freqüentemente interferem na aderência do paciente ao tratamento. O misoprostol está contra-indicado para mulheres que estão (ou que podem estar) grávidas, devido à possibilidade de produção de contrações uterinas, passíveis de resultar em aborto (ver Cap. 28).

AGENTES QUE MODIFICAM OS FATORES DE RISCO

Dieta, Tabaco e Álcool

Conforme observado no caso apresentado na introdução, o tratamento dietético tipicamente envolve recomendações no sentido de evitar o consumo de produtos contendo cafeína, devido à sua capacidade de aumentar a secreção de ácido. Aconselha-se também a evitar o consumo de álcool e o fumo. A ingestão excessiva de álcool é diretamente tóxica para a mucosa e está associada a gastrite erosiva e incidência aumentada de úlceras pépticas. Acredita-se que o tabagismo diminui a produção de bicarbonato duodenal e reduz o fluxo sangüíneo da mucosa, levando a uma demora na cicatrização das úlceras.

Tratamento da Infecção por *H. pylori*

A eliminação do *H. pylori* pode levar à cura das ulceras pépticas associadas ao *H. pylori*. O tratamento da infecção por *H. pylori* utiliza antibióticos de amplo espectro, como **amoxicilina** ou **tetraciclina**, combinada com **metronidazol** ou **claritromicina**, juntamente com citrato de bismuto e um inibidor da bomba de prótons ou ranitidina. Os esquemas comuns envolvem **terapia tríplice** com amoxicilina, claritromicina e um inibidor da bomba de prótons, ou **terapia quádrupla** com tetraciclina, metronidazol, um inibidor da bomba de prótons e bismuto.

O *H. pylori* pode desenvolver resistência à antibioticoterapia. Nos Estados Unidos, foi relatado o desenvolvimento de resistência ao metronidazol em pacientes com infecções por *H. pylori*. A resistência à claritromicina é menos comum. Mutações puntiformes triplas no sítio de ligação da claritromicina no rRNA 23S do *H. pylori* (A2143G, A2142G e A2142C) parecem ser responsáveis pela resistência à claritromicina, e a mutação A2143G foi associada a uma taxa muito lenta de erradicação da bactéria. No caso apresentado na introdução, Tom foi tratado com claritromicina em lugar de metronidazol, visto que a claritromicina está menos comumente associada ao desenvolvimento de resistência.

Os efeitos adversos do tratamento para a infecção por *H. pylori* incluem reações de hipersensibilidade a análogos da penicilina, náusea, cefaléia e diarréia induzida por antibióticos causada pela superinfecção por *Clostridium difficile*. Esses efeitos, somados aos esquemas de dosagem complicados associados à terapia tríplice e à terapia quádrupla, podem levar a uma não-aderência do paciente ao tratamento. A resistência do *H. pylori* representa uma preocupação cada vez maior, e será necessário desenvolver esquemas de antibióticos para enfrentar esse desafio.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Nos Estados Unidos, a doença ulcerosa péptica é responsável por uma taxa significativa de morbidade e mortalidade. Como vários mecanismos fisiopatológicos estão freqüentemente envolvidos na doença, podem ser necessários múltiplos agentes farmacológicos para sua profilaxia e tratamento (Fig. 45.4). Os agentes farmacológicos ativos contra doença ulcerosa péptica diminuem a secreção de ácido, promovem a defesa da mucosa e modificam os fatores de risco. O uso de inibidores da bomba de prótons por via intravenosa e a triagem para polimorfismos do citocromo P450 poderão propiciar uma

intensificação e personalização do tratamento farmacológico para pacientes de risco. Os avanços no tratamento da infecção por *H. pylori* têm o potencial de diminuir a incidência global da doença ulcerosa péptica. Os inibidores da COX-2 não corresponderam às expectativas, devido a seus efeitos cardiovasculares adversos. Resta a possibilidade de verificar se poderão ser desenvolvidos novos AINE que não irão promover a formação de úlceras pépticas e que apresentarão um perfil de efeitos cardiovasculares aceitável.

Muitos agentes anti-secretores novos encontram-se em fase de desenvolvimento. O **tenatoprazol** é um inibidor da bomba de prótons com meia-vida plasmática muito mais longa (5 a 7 horas) do que a meia-vida característica de 1 a 2 horas dos inibidores da bomba de prótons clássicos. A meia-vida mais longa pode traduzir-se em melhor controle da secreção de ácido no decorrer de um período prolongado. Os **bloqueadores de ácido competitivos para o potássio** constituem uma classe de fármacos em pesquisa, que atuam ao inibir competitivamente a entrada de potássio na célula parietal; esses fármacos ligam-se de forma iônica à bomba de prótons no sítio de ligação do potássio ou próximo a ele de modo competitivo. Os **antagonistas do receptor de CCK_2** podem ser úteis para diminuir a secreção de ácido mediada pela gastrina; esses agentes encontram-se em fase de pesquisa. Por fim, está sendo desenvolvida uma vacina antigastrina destinada a neutralizar o hormônio gastrina-17.

■ *Leituras Sugeridas*

Baker DE. Intravenous proton pump inhibitors. *Rev Gastroenterol Disord* 2006;6:22–34. (*Discussão das semelhanças e diferenças entre os inibidores da bomba de prótons por via intravenosa*.)

de Argila CM. Safety of potent gastric acid inhibition. *Drugs* 2005;65(Suppl 1):97–104. (*Revisão do metabolismo dos inibidores da bomba de prótons e as interações farmacológicas*.)

De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2006;144:94–100. (*Discussão dos genótipos de* H. pylori *resistente à claritromicina*.)

Esplugues JV. A pharmacological approach to gastric acid inhibition. *Drugs* 2005;65(Suppl 1):7–12. (*Discussão da farmacologia e dos efeitos adversos dos inibidores da bomba de prótons*.)

Spechler SJ. Peptic ulcer disease and its complications. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002:747–782. (*Revisão da farmacologia da úlcera péptica*.)

Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175–1186. (*Revisão da epidemiologia, da patogênese e do tratamento da infecção por* H. pylori.)

Vakil N. New pharmacological agents for the treatment of gastrooesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1041–1049. (*Resumo dos dados sobre os novos agentes anti-secretores*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 45 Farmacologia Integrativa da Inflamação: Doença Ulcerosa Péptica

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES H2 ***Mecanismo — Diminuem a secreção de ácido ao inibir a ligação da histamina aos receptores H2 nas células parietais***				
Cimetidina	Doença ulcerosa péptica Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) Esofagite erosiva Hipersecreção gástrica de ácido	*Enterocolite necrosante no feto ou no recém-nascido, agranulocitose, distúrbio psicótico* Cefaléia, tontura, artralgia, mialgia, obstipação, diarréia, ginecomastia, galactorréia, perda da libido	Hipersensibilidade à cimetidina	A cimetidina diminui o metabolismo de certos fármacos mediado pelo citocromo P450, incluindo teofilina, varfarina, fenitoína, lidocaína e quinidina, retardando a depuração e aumentando os níveis plasmáticos desses fármacos
Ranitidina **Famotidina** **Nizatidina**	Doença ulcerosa péptica Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) Esofagite erosiva Hipersecreção gástrica de ácido	*Enterocolite necrosante no feto ou no recém-nascido, pancreatite* Cefaléia, tontura, artralgia, mialgia, obstipação, diarréia	Hipersensibilidade à ranitidina, famotidina ou nizatidina	A ranitidina pode ser administrada por via IV para tratar distúrbios hipersecretores ou pacientes que não conseguem tolerar a formulação oral A biodisponibilidade da nizatidina é maior que a dos outros antagonistas dos receptores H2
INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS ***Mecanismo — Diminuem a secreção de ácido ao bloquear a H^+/K^+-ATPase nas células parietais***				
Omeprazol **Esomeprazol** **Lansoprazol** **Pantoprazol** **Rabeprazol**	Doença ulcerosa péptica Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) Esofagite erosiva Hipersecreção gástrica de ácido Infecção do trato gastrintestinal por *H. pylori*	*Pancreatite, hepatotoxicidade, nefrite intersticial* Cefaléia, diarréia, exantema, desconforto gastrintestinal, anorexia, astenia, dor lombar	Hipersensibilidade ao omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol ou rabeprazol	Os inibidores da bomba de prótons são metabolizados no fígado pela CYP2C19 e pela CYP3A4 O pantoprazol pode ser administrado por via IV como tratamento alternativo para pacientes que não conseguem tolerar o pantoprazol oral Interação medicamentosa com cetoconazol ou itraconazol, devido ao ambiente ácido necessário para a absorção desses fármacos azólicos
ANTIÁCIDOS ***Mecanismo — Neutralizam o ácido gástrico***				
Hidróxido de alum ínio	Alívio sintomático da dispepsia associada à doença ulcerosa péptica, gastrite, DRGE ou hérnia de hiato	*Depleção de fosfato (fraqueza intensa, mal-estar e anorexia)* Obstipação, osteomalacia em pacientes com insuficiência renal	Hipersensibilidade ao hidróxido de alumínio	Todos os antiácidos podem aumentar ou diminuir potencialmente a taxa ou a extensão de absorção de fármacos orais administrados concomitantemente, modificando o tempo de trânsito ou ligando-se ao fármaco
Hidróxido de magnésio	Alívio sintomático da dispepsia associada a doença ulcerosa péptica, gastrite, DRGE ou hérnia de hiato	Diarréia, hipermagnesemia (em pacientes com insuficiência renal)	Hipersensibilidade ao hidróxido de magnésio	Iguais às do hidróxido de alumínio
Bicarbonato de sódio	Alívio sintomático da dispepsia Acidose metabólica Alcalinização da urina Cálculos renais de ácido úrico Diarréia	Cólicas abdominais, flatulência, alcalose, vômitos	Alcalose respiratória Hipocalcemia Hipocloremia	Iguais às do hidróxido de alumínio Além disso, retenção significativa de sódio em pacientes com hipertensão ou com sobrecarga hídrica
Carbonato de cálcio	Alívio sintomático da dispepsia Osteoporose	Hipercalcemia, náusea, vômitos, anorexia	Insuficiência renal grave	Iguais às do hidróxido de alumínio Além disso, pode ocorrer hipercalcemia em pacientes com comprometimento da função renal

(*Continua*)

Resumo Farmacológico — Capítulo 45 Farmacologia Integrativa da Inflamação: Doença Ulcerosa Péptica *(Continuação)*

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
AGENTES DE REVESTIMENTO ***Mecanismo — Revestimento da mucosa gástrica com uma camada protetora***				
Sucralfato	Doença ulcerosa péptica Doença ulcerosa gástrica DRGE	*Acúmulo e toxicidade do alumínio (especialmente em pacientes com comprometimento renal)* Obstipação	Hipersensibilidade ao sucralfato	Diminuição da eficiência das quinolonas (p. ex., ciprofloxacino), devido à quelação e a absorção diminuída
Bismuto coloidal	Doença ulcerosa péptica Doença ulcerosa gástrica DRGE Diarréia com cólicas abdominais associadas	Escurecimento da língua e/ou fezes, náusea, vômitos	Alergia conhecida à aspirina ou outros salicilatos não-aspirina	Utilizado freqüentemente como componente de múltiplos fármacos para a erradicação do *H. pylori*, visto que o bismuto impede o crescimento do microrganismo Diminui a absorção das tetraciclinas, provavelmente através da quelação ou redução da solubilidade em conseqüência do aumento do pH gástrico A intoxicação aguda pelo bismuto manifesta-se por distúrbio gastrintestinal, estomatite, pigmentação das mucosas e lesão potencial dos rins e do fígado
PROSTAGLANDINAS ***Mecanismo — Reduzem a secreção gástrica basal e estimulada de ácido; intensificam a secreção de bicarbonato, a produção de muco e o fluxo sangüíneo***				
Misoprostol	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 41			
AGENTES ANTICOLINÉRGICOS ***Mecanismo — Diminuem a secreção de ácido ao inibir a ligação da acetilcolina a receptores muscarínicos de ACh nas células parietais***				
Diciclomina	Síndrome do intestino irritável Doença ulcerosa péptica	Boca seca, visão turva, taquicardia, retenção urinária, obstipação	Idade abaixo de 6 meses Aleitamento Obstrução gastrintestinal Glaucoma Miastenia grave Uropatia obstrutiva Esofagite de refluxo Colite ulcerativa grave ou megacólon tóxico	Não é tão efetiva quanto os antagonistas dos receptores H2 ou os inibidores da bomba de prótons para o tratamento da doença ulcerosa péptica

46

Farmacologia Integrativa da Inflamação: Asma

Joshua M. Galanter e Stephen Lazarus

Introdução
Caso
Fisiologia do Tônus do Músculo Liso das Vias Respiratórias e Função Imune
- Fisiologia da Contração do Músculo Liso das Vias Respiratórias
- Função Imune nas Vias Respiratórias

Fisiopatologia da Asma
- Asma como Doença Broncoconstritiva
- Asma como Doença Inflamatória
  - Células T_H2 e Origem da Asma
  - Plasmócitos, IgE, Mastócitos e Leucotrienos
  - Eosinófilos

Classes e Agentes Farmacológicos
- Broncodilatadores
  - Anticolinérgicos
  - Agonistas Beta-Adrenérgicos
  - Metilxantinas
- Agentes Antiinflamatórios
  - Corticosteróides
  - Cromoglicatos
  - Agentes Modificadores da Via dos Leucotrienos
  - Anticorpos Anti-IgE
- Liberação de Fármacos
- Manejo Clínico da Asma

Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença crônica das vias respiratórias, caracterizada por exacerbações intermitentes de doença aguda (crises de asma). Os sintomas de asma consistem em dispnéia e sibilância, bem como produção de muco e tosse. A asma é tanto uma doença pulmonar obstrutiva quanto uma doença inflamatória; o componente obstrutivo caracteriza-se por broncoconstrição, enquanto o componente inflamatório caracteriza-se por edema das vias respiratórias, hiperplasia das células caliciformes, secreção de muco e infiltração por uma ampla variedade de células imunes e inflamatórias, que liberam diversas citocinas associadas. Embora a obstrução das vias respiratórias seja, na maioria dos casos, reversível, a asma, com o decorrer do tempo, pode causar remodelagem das vias respiratórias e deterioração permanente da função pulmonar.

Os medicamentos utilizados no tratamento da asma atuam de duas maneiras: relaxamento do músculo liso brônquico ou prevenção e tratamento da inflamação. Este capítulo considera a asma como uma doença tanto broncoconstritiva quanto inflamatória. Após discutir o controle fisiológico do tônus brônquico e a função das vias imunes nas vias respiratórias, o capítulo descreve a fisiopatologia da asma. A seguir, são discutidos os tratamentos atuais, incluindo a farmacologia dos broncodilatadores e dos agentes antiinflamatórios.

■ Caso

Ahmad, um estudante de 14 anos de idade cursando a sexta série, tem uma longa história de rinite alérgica. Foi diagnosticado pela primeira vez com asma aos 6 anos. Ahmad joga futebol durante o recreio, mas freqüentemente é obrigado a abandonar a partida, devido à dificuldade em respirar. Vem enfrentando problemas na escola, devido às suas freqüentes faltas motivadas pelas exacerbações da asma. Quando a asma foi diagnosticada pela primeira vez, o médico prescreveu teofilina, um comprimido duas vezes ao dia. Desde então Ahmad continua tomando a sua medicação. Algumas vezes, ele também se auto-administra um medicamento inalado contendo epinefrina, embora, depois disso, tenha alguma dificuldade em se concentrar pelo fato de sentir-se "muito nervoso".

Em casa, Ahmad acorda muitas vezes com tosse e sensação de constrição no tórax. Os sintomas aparecem quando Ahmad fica exposto a gatos ou a fumaça de cigarro. Uma noite, sofre uma grave crise de asma, que ele não consegue controlar com o *spray* de epinefrina aerossolizado. Ahmad é levado à emergência do hospital local. Descreve a sensação de um grande homem estar sentado sobre o seu tórax, enquanto está tentando respirar por um estreito canudo. Apresenta tosse incessante, com escarro espesso e claro. O exame do tórax é notável pela presença de sibilos expiratórios bilaterais e fase expiratória prolongada. Os exames de laboratório revelam uma contagem total de leucócitos normal (8.200 células/μL), porém com excesso de eosinófilos (9%).

O médico que o atende dá a Ahmad salbutamol, um broncodilatador administrado na forma de aerossol nebulizado. A sibilância melhora, porém Ahmad também apresenta tremor e batimentos

rápidos do coração. A seguir, o médico administra uma infusão intravenosa de hidrocortisona, um glicocorticóide, para tratar a inflamação das vias respiratórias. A cada 2 horas, Ahmad recebe salbutamol por nebulizador.

No final da noite, Ahmad sente que ele voltou a respirar confortavelmente. Ao receber alta da emergência, a sua mãe recebe uma prescrição de um medicamento esteróide inalado, a fluticasona. Ahmad é instruído a utilizar o inalador de fluticasona duas vezes ao dia, bem como um inalador de salbutamol para substituir o *spray* de epinefrina. Com esses novos medicamentos, Ahmad tem menos crises de asma, embora continue acordando várias noites durante a semana com sintomas de asma. Ahmad utiliza o inalador de salbutamol várias vezes ao dia para aliviar a tosse e a sibilância. Constata que o *spray* de esteróide irrita sua garganta, e ele não está levando o uso da medicação tão a sério como deveria.

Naquele mesmo ano, durante um *checkup*, o novo médico de Ahmad recomenda a interrupção dos comprimidos de teofilina e prescreve, em seu lugar, um inalador de combinação contendo fluticasona e salmeterol, um broncodilatador de ação longa. Aconselha também Ahmad a utilizar o inalador de salbutamol quando necessário. Com esse novo esquema, Ahmad finalmente percebe que a asma está sob controle e que ele consegue jogar futebol e ter um melhor desempenho na escola.

QUESTÕES

- **1.** Por que Ahmad desenvolveu asma?
- **2.** Por que a epinefrina causou ansiedade? Por que o salbutamol produziu menos efeitos adversos?
- **3.** Como a teofilina atua, e por que o novo médico de Ahmad interrompeu o seu uso?
- **4.** Por que a fluticasona causou irritação local da garganta, e o que Ahmad poderia fazer para evitar esse efeito indesejável?
- **5.** Por que os medicamentos para asma são, em sua maioria, administrados por via pulmonar, e não na forma de comprimidos?

FISIOLOGIA DO TÔNUS DO MÚSCULO LISO DAS VIAS RESPIRATÓRIAS E FUNÇÃO IMUNE

Como a asma envolve uma disfunção nas vias respiratórias que regulam tanto o tônus do músculo liso quanto a função imune nas vias respiratórias, é importante rever a fisiologia normal desses sistemas antes de considerar a fisiopatologia da asma.

FISIOLOGIA DA CONTRAÇÃO DO MÚSCULO LISO DAS VIAS RESPIRATÓRIAS

Conforme discutido no Cap. 7, as respostas involuntárias do músculo liso são reguladas pelo sistema nervoso autônomo. Nas vias respiratórias, o tônus **simpático** (adrenérgico) produz broncodilatação, enquanto o tônus **parassimpático** (colinérgico) causa broncoconstrição. O tônus do músculo liso brônquico também é regulado por fibras **não-adrenérgicas não-colinérgicas** (**NANC**), que inervam a árvore respiratória.

Os receptores adrenérgicos medeiam a inervação simpática dos pulmões. As células musculares lisas das vias respiratórias expressam **receptores β_2-adrenérgicos** (e, em menor grau, receptores **β_1**-adrenérgicos). Os receptores β_2-adrenérgicos são ativados pela **epinefrina**, que é secretada pela medula supra-renal e que produz broncodilatação. A epinefrina exógena foi uma das primeiras farmacoterapias para a asma e ainda encontra-se disponível em uma formulação de venda livre, que foi utilizada por Ahmad. Os agonistas adrenérgicos β_2-seletivos mais novos, como o **salbutamol** posteriormente prescrito para Ahmad, são considerados, hoje em dia, como broncodilatadores de primeira linha para o tratamento dos sintomas asmáticos agudos.

O nervo vago fornece a inervação parassimpática dos pulmões. As células musculares lisas das vias respiratórias expressam **receptores muscarínicos**, particularmente o subtipo M_3 excitatório de receptores muscarínicos. Com a estimulação da acetilcolina liberada pelos neurônios pós-ganglionares parassimpáticos, esses receptores induzem broncoconstrição. Os neurônios parassimpáticos atuam de modo predominante para manter o tônus muscular liso, e os **agentes anticolinérgicos** podem causar broncorrelaxamento. Esses agentes são utilizados primariamente no tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (ver Boxe 46.1), mas também podem ser prescritos para as crises agudas de asma, ou quando os agonistas adrenérgicos β_2-seletivos estão contra-indicados.

As fibras NANC estão primariamente sob controle parassimpático, mas não liberam norepinefrina nem acetilcolina. Além disso, as fibras NANC podem ser estimuladoras (causando broncoconstrição) ou inibidoras (provocando broncodilatação). As fibras NANC liberam neuropeptídios, incluindo **neurocinina A**, **peptídio relacionado com o gene da calcitonina**, **substância P**, **bradicinina**, **taquicinina** e **neuropeptídio Y**, que são, todos eles, broncoconstritores, bem como **óxido nítrico (NO)** e **polipeptídio intestinal vasoativo (VIP)**, que causam broncorrelaxamento. Embora ainda não se tenha desenvolvido nenhum agente farmacológico capaz de utilizar o sistema NANC, o óxido nítrico constitui um marcador da intensidade da inflamação das vias respiratórias, e a determinação do NO tem sido utilizada para avaliar a gravidade da asma e, conseqüentemente, titular o tratamento.

FUNÇÃO IMUNE NAS VIAS RESPIRATÓRIAS

Conforme descrito no Cap. 40, os **linfócitos T** desempenham um papel essencial no controle da resposta imune. Os linfócitos T são divididos em **células T_C (citotóxicas)** $CD8^+$, que atuam como mediadores da imunidade adaptativa celular, e em **células T_H (auxiliares)** $CD4^+$, que regulam as respostas imunes adaptativas. As células T_H são ainda subdivididas em células **T_H1** e **T_H2**, com base nas citocinas que produzem. As células T_H1, que produzem **interferona-γ, IL-2** e **TNF-α**, orientam a resposta imune para uma resposta celular envolvendo as células T_H e T_C. As células T_H2, que produzem **IL-4**, **IL-5**, **IL-6**, **IL-9** e **IL-13**, orientam a resposta imune para uma resposta humoral, baseada na produção de anticorpos pelas células B. Como as citocinas produzidas pelas células T_H1 e pelas células T_H2 são mutuamente inibitórias, qualquer estímulo imune irá induzir predominantemente uma das respostas (Fig. 46.1).

Todos os indivíduos inalam constantemente alérgenos do ambiente, como pêlos de gato, pólen, ácaros da poeira e inúmeros outros antígenos. Esses alérgenos são fagocitados por células apresentadoras de antígeno que revestem as vias respiratórias. Em geral, os antígenos são ignorados pelas células T_H e induzem apenas um baixo nível de anticorpos IgG e uma resposta moderada das células T_H1 mediada pela interferona-γ. Em contrapartida, uma resposta exagerada das células T_H2 freqüentemente predomina na asma, gerando a inflamação característica e a hiper-responsividade brônquica típica da doença (Fig. 46.1).

BOXE 46.1 Farmacologia da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A **doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)** descreve um espectro de distúrbios que resulta em doença pulmonar obstrutiva. Ao contrário da asma, a DPOC geralmente não é reversível. A DPOC é causada por uma resposta inflamatória anormal a uma agressão ambiental inalada. Em 90% dos casos, essa agressão para os pulmões consiste na fumaça de tabaco. Do ponto de vista clínico, a DPOC é dividida em duas doenças que freqüentemente se superpõem: o **enfisema** e a **bronquite crônica**. O enfisema pulmonar refere-se a um aumento alveolar causado pela destruição das paredes alveolares, enquanto a bronquite crônica é um diagnóstico clínico estabelecido com base na ocorrência de tosse crônica durante 3 meses ou mais, por 2 anos consecutivos, que não pode ser atribuída a outra causa.

A DPOC é causada por uma resposta anormal à inalação de fumaça de tabaco ou outros agentes tóxicos. Ao contrário da asma, em que os linfócitos T $CD4^+$, os linfócitos B, os mastócitos e os eosinófilos representam as principais células inflamatórias, a resposta inflamatória à fumaça de tabaco é primariamente neutrofílica e monocítica. A fumaça de tabaco estimula os macrófagos alveolares residentes a produzir quimiocinas que atraem os neutrófilos. Esses neutrófilos e macrófagos residentes liberam proteinases, particularmente **metaloproteinases da matriz**. As proteinases degradam a elastina, responsável pela retração elástica dos alvéolos, bem como outras proteínas que compõem a matriz que sustenta o parênquima pulmonar. Em conseqüência, ocorre morte celular, devido ao comprometimento da fixação à matriz degradada e às ações tóxicas das células inflamatórias. O resultado consiste em degradação dos alvéolos que coalescem, formando o aumento característico dos espaços aéreos típico do enfisema. Ocorrem também aumentos na produção de muco e fibrose, embora os mecanismos subjacentes desses fenômenos patológicos não tenham sido bem caracterizados.

Embora seja tentador supor que a inflamação na DPOC poderia ser controlada pelo uso de corticosteróides inalados, os esteróides são, infelizmente, de benefício limitado nessa doença. A falta de eficácia dos esteróides provavelmente resulta do fato de que as células inflamatórias responsáveis pela DPOC consistem em macrófagos e neutrófilos, que são menos responsivos do que os linfócitos e eosinófilos às ações dos corticosteróides. Além disso, a atividade da histona desacetilase encontra-se afetada na DPOC, de modo que a inibição dos fatores de transcrição pró-inflamatórios é limitada. Diversos estudos examinaram os efeitos dos corticosteróides inalados sobre a função pulmonar da DPOC, porém nenhum deles observou um benefício estatisticamente significativo. Entretanto, foi constatado que os corticosteróides inalados reduzem tanto a freqüência quanto a gravidade das exacerbações agudas da DPOC. Por conseguinte, apesar de os corticosteróides não serem rotineiramente recomendados para o tratamento da DPOC, podem estar indicados para pacientes que apresentam exacerbações graves e freqüentes.

Como os cisteinil leucotrienos, os mastócitos e a IgE não desempenham nenhum papel na fisiopatologia da DPOC, os tratamentos específicos direcionados para essas vias na asma não são úteis na DPOC. É interessante assinalar que o **leucotrieno B4** é um potente fator quimiotático dos neutrófilos; embora se pudesse esperar logicamente que o tratamento direcionado para esse mediador iria desempenhar um papel na DPOC, os estudos clínicos conduzidos sobre o antagonismo do LTB_4 não demonstraram nenhum benefício até o momento.

Os broncodilatadores produzem apenas uma melhora modesta do fluxo aéreo em pacientes com DPOC. Todavia, até mesmo uma pequena melhora do fluxo aéreo pode melhorar significativamente os sintomas em pacientes com DPOC, particularmente naqueles cujos pulmões se tornaram hiperinflados. A asma caracteriza-se por crises agudas, enquanto a maioria dos pacientes com DPOC apresenta dispnéia crônica, que se agrava aos esforços. Por conseguinte, os agentes "de alívio" de ação curta são menos benéficos do que os fármacos de ação longa na DPOC. Tanto os agonistas β-adrenérgicos quanto os agentes anticolinérgicos inalados provocam broncodilatação na DPOC. Entretanto, muitos pacientes com DPOC apresentam coronariopatia concomitante, de modo que os agentes anticolinérgicos podem ser preferidos nesse subgrupo de pacientes. Há evidências de que os efeitos broncodilatadores dos agonistas β e agentes anticolinérgicos (e teofilina) são aditivos; por conseguinte, os pacientes com DPOC grave podem beneficiar-se da terapia de combinação, como salbutamol e ipratrópio.

FISIOPATOLOGIA DA ASMA

A asma é doença complexa, caracterizada pela inflamação das vias respiratórias, levando a uma hiper-responsividade das vias respiratórias, que provoca broncoconstrição sintomática. A manifestação clínica mais proeminente da asma consiste em broncoconstrição, e uma abordagem mais fácil para compreender a doença destaca a contração do músculo liso das vias respiratórias. Entretanto, em seu nível mais fundamental, a asma é uma doença inflamatória das vias respiratórias. Conforme descrito detalhadamente adiante, o tratamento da asma emprega tanto broncodilatadores quanto agentes antiinflamatórios.

ASMA COMO DOENÇA BRONCOCONSTRITIVA

A propensão das vias aéreas asmáticas a sofrer constrição em resposta a uma ampla variedade de estímulos, incluindo alérgenos, irritantes ambientais, exercício, ar frio e infecções, é denominada **hiper-responsividade**. Dois aspectos da hiper-responsividade das vias respiratórias separam a resposta asmática a estímulos da resposta não-asmática: a **hipersensibilidade** e a **hiper-reatividade**. A hipersensibilidade descreve uma resposta normal a níveis anormalmente baixos de estímulos, isto é, as vias respiratórias dos asmáticos sofrem contração com demasiada rapidez. A hiper-reatividade descreve uma resposta exagerada a níveis normais ou altos de estímulos, isto é, as vias respiratórias respondem muito vigorosamente. Na Fig. 46.2, a hipersensibilidade descreve um deslocamento da curva de

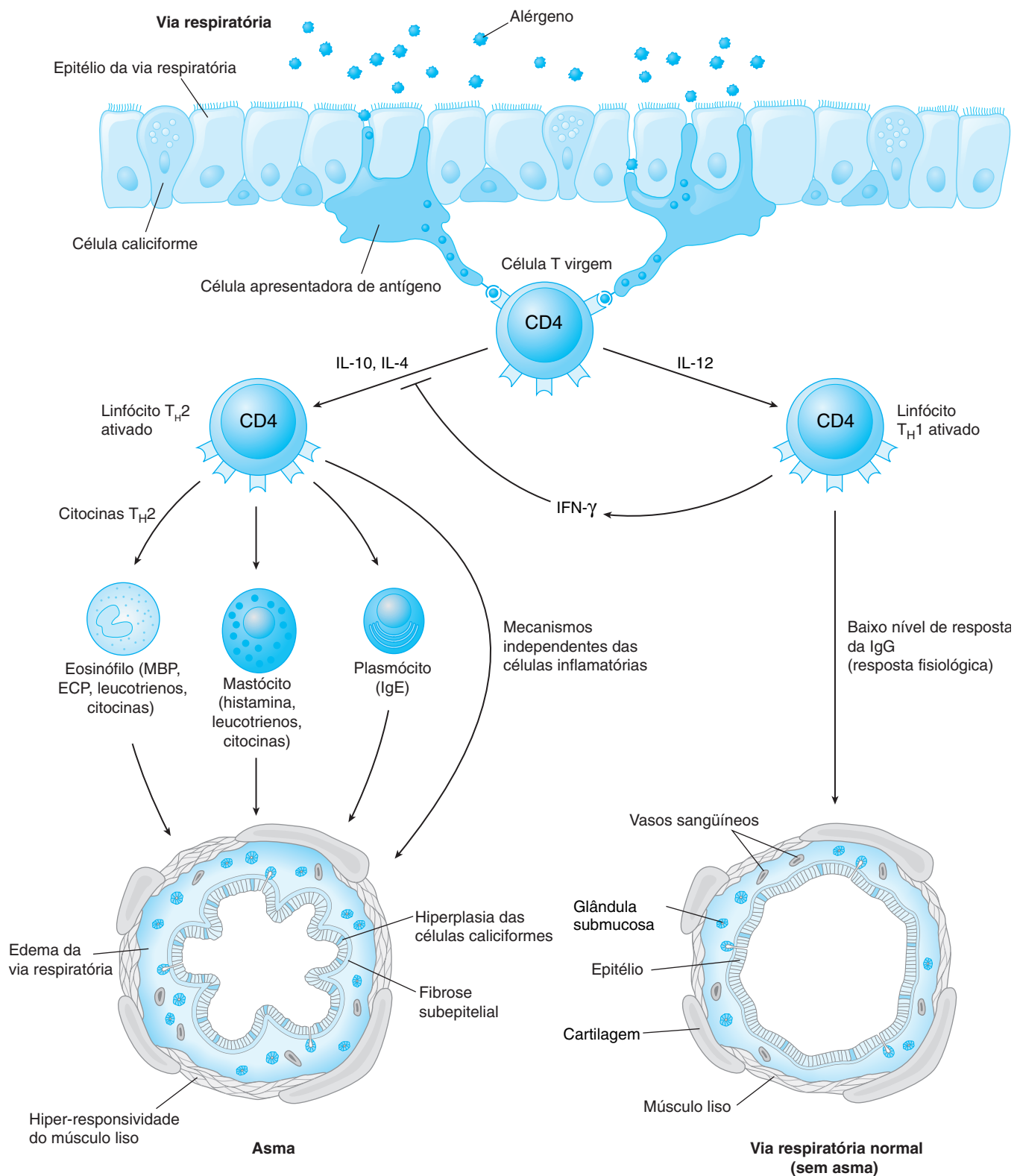



Fig. 46.1 Origem da resposta imune asmática. Nos indivíduos não-atópicos, os antígenos derivados de alérgenos são apresentados pelas células dendríticas apresentadoras de antígeno para desencadear uma resposta das células T_H1, que só produz um baixo nível de resposta fisiológica com predomínio da IgG. Essa resposta não provoca inflamação nem broncoconstrição das vias respiratórias **(à direita)**. A interferona-γ, produzida pelos linfócitos T_H1, inibe a resposta T_H2. Nos indivíduos suscetíveis à asma, os antígenos derivados de alérgenos que são apresentados às células T $CD4^+$ imaturas induzem a diferenciação dessas células em linfócitos T_H2 ativados. A seguir, os linfócitos T_H2 liberam citocinas, que recrutam outras células inflamatórias para as vias respiratórias, incluindo eosinófilos, mastócitos e células B produtoras de IgE, que desencadeiam uma resposta inflamatória. As células T também induzem diretamente uma resposta asmática. O resultado final — hiper-responsividade das vias respiratórias, produção de muco pelas células caliciformes, edema das vias respiratórias, fibrose subepitelial e broncoconstrição — constitui a resposta asmática **(à esquerda)**.

estímulo-resposta para a esquerda, enquanto a hiper-reatividade descreve um deslocamento para cima.

As causas da hiper-responsividade das vias respiratórias na asma ainda não foram totalmente elucidadas. A resposta hiper-reativa pode ser explicada pela hiperplasia e hipertrofia do músculo liso das vias respiratórias, que surgem como parte da resposta inflamatória. A resposta de hipersensibilidade pode estar relacionada com a observação de que a quantidade e a atividade da **cinase da miosina de cadeia leve** encontram-se aumentadas no músculo liso brônquico de pacientes com asma.

ASMA COMO DOENÇA INFLAMATÓRIA

Embora os sintomas primários da maioria dos pacientes asmáticos sejam devidos à broncoconstrição, a causa subjacente da asma consiste em inflamação alérgica das vias respiratórias. O processo inflamatório é visível histologicamente na forma de edema das vias respiratórias, hiperplasia das células caliciformes, fibrose subepitelial, aumento da secreção de muco e infiltração por uma variedade de células inflamatórias, incluindo linfócitos T_H2, células apresentadoras de antígeno, plasmócitos, mastócitos, neutrófilos e eosinófilos (Fig. 46.1). Numerosos mediadores inflamatórios e citocinas governam a influência mútua entre essas células inflamatórias. Os agentes antiinflamatórios, particularmente os corticosteróides, constituem a base do tratamento farmacológico da asma. Com a elucidação mais detalhada da complexa fisiopatologia da asma, serão desenvolvidos tratamentos mais específicos.

Células T_H2 e Origem da Asma

Uma das teorias formuladas sugere que a asma (bem como outras doenças alérgicas) é causada por um desequilíbrio celular, que favorece os linfócitos T_H2 em relação dos linfócitos T_H1, e por uma resposta humoral envolvendo reações intensas mediadas pela IgE, em lugar de respostas da IgG de baixo nível. Os linfócitos T_H2 contribuem para a asma através de três mecanismos. Em primeiro lugar, em pacientes com predisposição hereditária à **atopia** (do grego, que significa "fora do lugar"), um alérgeno pode desencadear uma resposta de **hipersensibilidade de tipo I**. Nos indivíduos normais (não-atópicos), o alérgeno é fagocitado por células apresentadoras de antígeno, estimulando uma resposta T_H1 de baixo nível, que inclui a produção de quantidades apropriadas de anticorpos IgG dirigidos contra o alérgeno. Todavia, nos indivíduos atópicos, o mesmo alérgeno induz uma forte resposta das células T_H2, que inclui a produção de IL-4, que induz as células B a produzir quantidades exageradas de anticorpos IgE dirigidos contra o alérgeno (Fig. 46.1). Os anticorpos IgE ligam-se a receptores de IgE de alta afinidade nos mastócitos, e a ligação cruzada dos receptores de IgE após reexposição ao alérgeno provoca desgranulação dos mastócitos (Fig. 46.2, ver adiante). No segundo mecanismo, as células T_H2 podem induzir diretamente uma reação de **hipersensibilidade de tipo IV** através da produção de IL-13 (e, em menor grau, de IL-4). Nas vias respiratórias, a IL-13 provoca hiperplasia das células caliciformes, aumento da produção de muco e hiper-responsividade do músculo liso (Fig. 46.1). No terceiro mecanismo, os linfócitos T_H2 recrutam eosinófilos através da produção de IL-5, bem como GM-CSF e IL-4. Essas citocinas induzem a proliferação e a liberação de eosinófilos da medula óssea e promovem a sua sobrevida na circulação e nos tecidos. Como ocorre em muitos pacientes com asma, Ahmad apresentou níveis circulantes elevados de eosinófilos.

O que provoca o desequilíbrio entre os linfócitos T_H1 e T_H2 nos pacientes com asma? As razões exatas permanecem desconhecidas, mas provavelmente envolvem efeitos ambientais nos indivíduos geneticamente suscetíveis. Com base em estudos epidemiológicos, sabe-se que as exposições à tuberculose, a vírus como o do sarampo e da hepatite A, aos irmãos mais velhos e a outras crianças que freqüentam creches, particularmente nos primeiros 6 meses de vida, estão associadas a uma incidência diminuída de asma. Uma importante teoria sugere que "o estilo de vida ocidental", incluindo exposição diminuída no início da vida a micróbios que desencadeiam respostas dos linfócitos T_H1, contribui para o desenvolvimento de asma e outras doenças alérgicas em indivíduos suscetíveis. Embora essa "hipótese de higiene" seja provavelmente demasiado simplista para explicar a origem de uma doença complexa como a asma, ela proporciona um modelo útil para analisar a doença, bem como uma possível explicação para a acentuada elevação da incidência da asma no hemisfério ocidental. É impossível saber exatamente o que provocou a asma de Ahmad; entretanto, o fato de que ele tinha rinite alérgica sugere que apresentava uma predisposição atópica deflagrada por pêlos de gato e, possivelmente, outros antígenos.

Fig. 46.2 Hiper-responsividade das vias respiratórias na asma. Os indivíduos não-asmáticos apresentam uma resposta de baixo nível a um estímulo, que produz broncoconstrição leve ou nenhuma broncoconstrição em doses normais a elevadas (resposta normal). O paciente asmático apresenta vias respiratórias hiper-reativas, que exibem broncoconstrição exagerada com baixas doses de estímulo (hiper-responsividade). Os dois componentes da hiper-responsividade são a hipersensibilidade (uma resposta normal a doses anormalmente baixas de um estímulo) e a hiper-reatividade (uma resposta exagerada a doses normais a elevadas de um estímulo).

Plasmócitos, IgE, Mastócitos e Leucotrienos

Conforme assinalado anteriormente, as respostas de hipersensibilidade de tipo I mediadas pela IgE representam um mecanismo pelo qual os alérgenos causam as manifestações patológicas e clínicas da asma (Fig. 46.3). A resposta alérgica é desencadeada quando uma célula dendrítica fagocita um alérgeno inalado. A célula dendrítica apresenta o alérgeno processado às células T_H2 e as ativa. As células T_H2 ativadas ligam-se às células B através de CD40 na sua superfície, ativando-as. As células T_H2 ativadas também geram IL-4 e IL-13, que induzem a transformação das células B em plasmócitos produtores de IgE.

A IgE circula por um breve período na corrente sangüínea antes de ligar-se a receptores de IgE de alta afinidade **(FcεRI)**

Fig. 46.3 A resposta alérgica na asma. A asma produz respostas inflamatórias agudas e crônicas nas vias respiratórias. As células apresentadoras de antígeno fagocitam e processam alérgenos, apresentando os antígenos a células T CD4$^+$. Essas células diferenciam-se em linfócitos T_H2 produtores de citocinas. As células T_H2 liberam IL-4 e IL-5, que recrutam células B e eosinófilos, respectivamente. As células B diferenciam-se em plasmócitos produtores de IgE, e a IgE liga-se aos receptores FcεRI presentes nos mastócitos e em células apresentadoras de antígeno. Após reexposição ao alérgeno, ocorre ligação cruzada da IgE ligada ao FcεRI, induzindo a desgranulação do mastócito e a liberação de mediadores inflamatórios pré-formados e recém-produzidos — incluindo histamina, cisteinil leucotrienos, fator de ativação das plaquetas e outras citocinas —, que provocam a reação asmática aguda. Cronicamente, as células T_H2 e os mastócitos produzem IL-5 circulante, que recruta os eosinófilos, e as células T_H2 também liberam produtos que estimulam mastócitos e neurônios locais. Em seu conjunto, os mediadores inflamatórios e as enzimas catabólicas produzidos pelos eosinófilos, mastócitos e neurônios provocam uma reação asmática crônica, caracterizada por broncoconstrição, edema das vias respiratórias, hipersecreção de muco, inflamação crônica e remodelagem das vias respiratórias.
O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o domínio de ligação do FcεRI na IgE. Ao impedir a ligação da IgE ao receptor de IgE (FcεRI) nos mastócitos, o omalizumab inibe a desgranulação dos mastócitos após reexposição ao alérgeno e, por conseguinte, modula a resposta alérgica aguda. O omalizumab também infra-regula o FcεRI sobre as células apresentadoras de antígeno, diminuindo o processamento do antígeno e a sua apresentação aos linfócitos CD4$^+$. Como o alérgeno induz a diferenciação de um menor número de células T imaturas em linfócitos T_H2, a reação asmática crônica também é atenuada.

sobre os mastócitos. Após reexposição, o alérgeno liga-se à IgE fixada aos mastócitos e estabelece ligações cruzadas entre os receptores FcεRI, ativando, assim, o mastócito. O mastócito ativado sofre desgranulação, liberando mediadores inflamatórios pré-formados. Essas moléculas incluem a **histamina**, enzimas proteolíticas e certas citocinas (como o **fator de ativação das plaquetas**). O mastócito ativado também libera **ácido araquidônico** de sua membrana plasmática e produz **leucotrienos** e **prostaglandinas D_2** (Fig. 46.4).

Agudamente, a desgranulação dos mastócitos provoca broncoconstrição e inflamação das vias respiratórias. A histamina, que é liberada pelos mastócitos, promove extravasamento capilar, resultando em edema das vias respiratórias. Os mastócitos também liberam **leucotrieno C_4** (LTC_4), que é subseqüentemen-

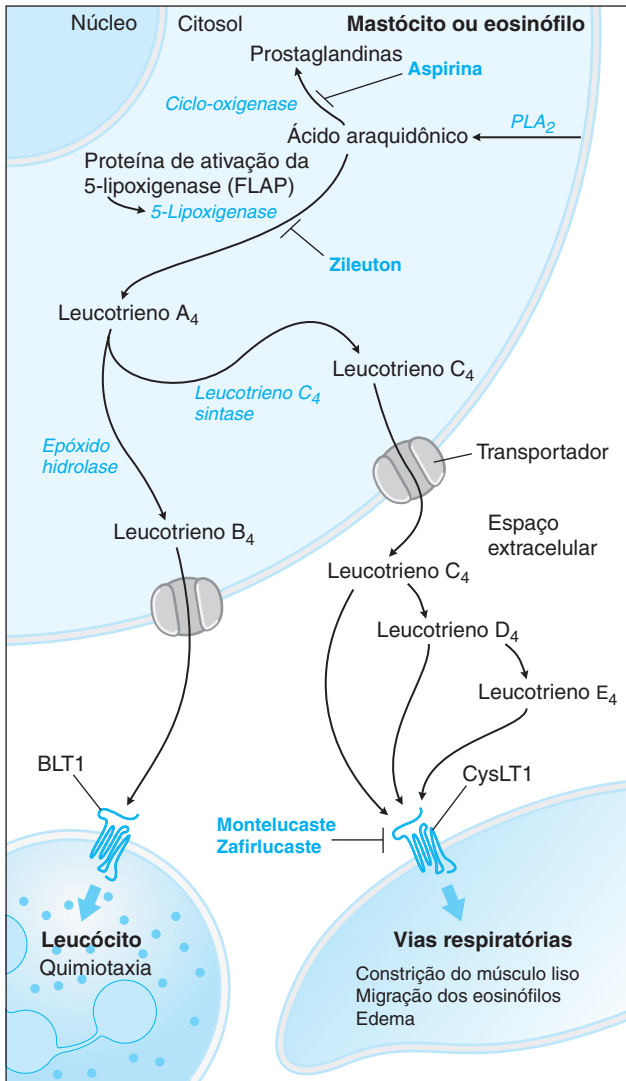



Fig. 46.4 A via dos leucotrienos na asma. Os leucotrienos são alguns dos broncoconstritores mais potentes conhecidos e constituem mediadores importantes da inflamação nas vias respiratórias. Os fármacos que inibem a produção de leucotrienos ou a sua ligação a receptores desempenham um papel no tratamento da asma. Ocorre formação de leucotrienos quando o ácido araquidônico é liberado do folheto interno da membrana plasmática pela ação da fosfolipase A_2 (PLA_2) e convertido em leucotrieno A_4 pela ação da 5-lipoxigenase, após ativação desta última enzima pela proteína de ativação da 5-lipoxigenase (FLAP). O leucotrieno A_4 é convertido em leucotrieno C_4 pela ação da leucotrieno C_4 sintase, e o leucotrieno C_4 é transportado para fora da célula. O leucotrieno C_4 é convertido em leucotrieno D_4 e, a seguir, em leucotrieno E_4; todos esses três cisteinil leucotrienos ligam-se a receptores CysLT1 expressos nas células musculares lisas das vias respiratórias, resultando em broncoconstrição e edema das vias respiratórias. O leucotrieno A_4 é convertido em leucotrieno B_4 pela epóxido hidrolase nos mastócitos e nos eosinófilos. O leucotrieno B_4 é transportado para fora da célula e liga-se a receptores BLT1 expressos nos leucócitos, resultando em quimiotaxia e recrutamento dos leucócitos. A via dos leucotrienos pode ser inibida pelo inibidor da 5-lipoxigenase, o zileuton, ou pelos antagonistas do receptor CysLT1, o montelucaste e o zafirlucaste.

te convertido em **LTD_4** e **LTE_4** (ver Cap. 41). Esses três leucotrienos, denominados **cisteinil leucotrienos**, são fundamentais na fisiopatologia da asma, visto que induzem broncoconstrição acentuada. *O leucotrieno D_4 é 1.000 vezes mais potente do que a histamina na produção de broncoconstrição*. Os leucotrienos também provocam hipersecreção de muco, extravasamento capilar e edema vasogênico e recrutam células inflamatórias adicionais. O efeito dos leucotrienos, apesar de ser mais lento no início, é mais poderoso e duradouro que o dos mediadores pré-formados. Os leucotrienos eram denominados **substância de reação lenta da anafilaxia (SRS-A)** antes da identificação de suas verdadeiras estruturas.

Os mastócitos recrutam outras células inflamatórias através da liberação de quimiocinas e citocinas. Isso produz uma reação tardia, que se desenvolve dentro de 4 a 6 horas após a exposição a um alérgeno (Fig. 46.3). Os mastócitos também liberam **triptase**, uma protease que ativa os receptores presentes nas células epiteliais e endoteliais, induzindo a expressão de moléculas de adesão que atraem os eosinófilos e basófilos. A triptase também é um mitógeno do músculo liso que provoca hiperplasia das células musculares lisas das vias respiratórias e que contribui para a hiper-responsividade das vias respiratórias. A produção de IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF, interferona-γ e TNF-α pelos mastócitos contribui para a inflamação crônica e a reação asmática crônica. Por fim, os mastócitos liberam proteases e proteoglicanos, que atuam sobre as estruturas de sustentação das vias respiratórias, produzindo alterações crônicas nas vias respiratórias (um processo também denominado **remodelagem das vias respiratórias**). Ao contrário do componente reversível da broncoconstrição, que caracteriza a reação asmática aguda, a remodelagem das vias respiratórias induzida pela inflamação crônica pode ser irreversível.

Eosinófilos

O principal papel fisiológico dos eosinófilos consiste em defender o organismo contra infecções parasitárias. Os eosinófilos, que se originam na medula óssea, são estimulados pela IL-3, IL-5 e pelo GM-CSF produzidos pelos linfócitos T_H2 e mastócitos. Os eosinófilos que circulam na corrente sangüínea migram para as vias respiratórias, ligando-se a moléculas de adesão específicas, particularmente VCAM-1, e seguindo um trajeto ao longo de gradientes de quimiocinas para os locais de inflamação. Uma vez recrutados nas vias respiratórias, os eosinófilos desempenham um complexo papel multifuncional na asma. Os eosinófilos ativados secretam grânulos citotóxicos, que provocam lesão tecidual local e que induzem a remodelagem das vias respiratórias. Os eosinófilos também liberam citocinas e quimiocinas, que recrutam outras células inflamatórias. Por fim, essas células liberam mediadores lipídicos e neuromoduladores que afetam o tônus das vias respiratórias.

Os grânulos tóxicos dos eosinófilos contêm diversas proteínas catiônicas — incluindo a **proteína básica principal** (MBP), a **proteína catiônica eosinofílica** (ECP), a **peroxidase dos eosinófilos** e a **neurotoxina derivada dos eosinófilos** — que provocam lesão direta do epitélio brônquico. Por exemplo, a ECP pode romper a integridade das membranas das células-alvo, formando poros seletivos de íons e insensíveis à voltagem, enquanto a peroxidase dos eosinófilos catalisa a produção de espécies de oxigênio altamente reativas, que oxidam proteínas das células-alvo e induzem apoptose. Os eosinófilos também produzem **metaloproteinases da matriz**, que contribuem para a remodelagem das vias respiratórias.

Os eosinófilos contribuem tanto direta quanto indiretamente na hiper-responsividade das vias respiratórias. A MBP e a ECP afetam o tônus do músculo liso e induzem hiper-responsividade. Essas proteínas também causam lesão dos receptores muscarínicos M2 inibitórios, aumentando o tônus vagal. Os cisteinil leucotrienos derivados dos eosinófilos e os neuropeptídios (como a substância P) aumentam a vasodilatação, a permeabilidade vascular, a hipersecreção de muco e a contração do músculo liso das vias respiratórias.

Por fim, os eosinófilos são células imunomoduladoras capazes de amplificar a resposta imune na asma. Os eosinófilos supra-regulam as moléculas de adesão endoteliais e, portanto, recrutam outras células inflamatórias. Os eosinófilos também são células apresentadoras de antígeno capazes de ativar os linfócitos T.

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

Os agentes farmacológicos utilizados no tratamento da asma são divididos em duas grandes categorias: **agentes de alívio** e **agentes de controle** (também denominados **agentes de prevenção**). Essa distinção enfatiza os usos clínicos desses fármacos e ajuda os pacientes a compreender e a aderir ao esquema prescrito. Esse esquema de classificação também se relaciona com os mecanismos de ação dos fármacos antiasmáticos. *Em geral, os broncodilatadores, que aliviam a broncoconstrição do músculo liso, são utilizados como agentes de alívio, enquanto os medicamentos antiinflamatórios, que diminuem a inflamação das vias respiratórias, são utilizados como agentes de controle*. Há também evidências de que alguns medicamentos — por exemplo, as **metilxantinas** — exercem efeitos tanto broncodilatadores quanto antiinflamatórios. No caso apresentado na introdução, Ahmad recebeu uma combinação de um agente antiinflamatório (fluticasona) e um broncodilatador de ação longa (salmeterol, um agonista β_2 de ação longa) como agentes de controle, com salbutamol (um agonista β_2 de ação curta) como agente de alívio.

BRONCODILATADORES

Os broncodilatadores afetam o tônus do músculo liso das vias respiratórias através de sua ação sobre receptores do sistema nervoso autônomo e sinalização de vias. A ativação simpática (mediada primariamente por receptores β_2-adrenérgicos) resulta em broncodilatação, enquanto a estimulação parassimpática (mediada por receptores muscarínicos de acetilcolina) resulta em broncoconstrição. Como os simpaticomiméticos provocam rápido relaxamento do músculo liso das vias respiratórias, os agonistas β_2-adrenérgicos mostram-se particularmente efetivos no tratamento das exacerbações da asma aguda.

Anticolinérgicos

Os agentes anticolinérgicos foram as primeiras medicações utilizadas no tratamento da asma pela medicina ocidental. Já em 1896, o Stedman's *Twentieth Century Practice of Modern Medical Science* sugeria que as crises de asma podiam ser tratadas pelo fumo de "cigarros contra asma" contendo **estramônio** extraído da planta *Datura stramonium*. Os ingredientes ativos no estramônio eram os alcalóides da beladona anticolinérgicos. Até hoje, as exacerbações da asma que não respondem a agonistas β_2-adrenérgicos inalados ou os casos em que os agonistas β inalados estão contra-indicados (como pacientes apresentando isquemia ou arritmias cardíacas) podem ser tratados com **brometo de ipratrópio** inalado.

O brometo de ipratrópio é um sal de amônio quaternário derivado da **atropina**. Como a atropina inalada é altamente absorvida pelo epitélio respiratório, produz muitos efeitos anticolinérgicos sistêmicos, incluindo taquicardia, náusea, boca seca, obstipação e retenção urinária. Ao contrário da atropina, o ipratrópio não é absorvido significativamente, e esses efeitos adversos sistêmicos são minimizados. Entretanto, o ipratrópio inalado pode causar boca seca e desconforto gastrintestinal através de sua deposição na boca e absorção oral inadvertida.

O **tiotrópio**, um agente anticolinérgico de ação longa, foi recentemente aprovado pela U. S. Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da **doença pulmonar obstrutiva crônica** (DPOC; Boxe 46.1). A exemplo do ipratrópio, o tiotrópio é um sal de amônio quaternário que produz poucos efeitos sistêmicos, visto que não sofre absorção sistêmica com a sua inalação.

A atropina, o ipratrópio e o tiotrópio são antagonistas competitivos nos receptores muscarínicos de acetilcolina. Dos quatro subtipos de receptores muscarínicos expressos nos pulmões (M_1, M_2, M_3 e M_4), o receptor M_3 excitatório é o mais importante no processo de mediar a contração do músculo liso e a secreção glandular de muco nas vias respiratórias. O ipratrópio e o tiotrópio antagonizam o efeito da acetilcolina endógena nos receptores M_3, resultando em broncorrelaxamento e diminuição da secreção de muco. O tiotrópio possui duração de ação longa, em grande parte devido à sua dissociação lenta dos receptores M_1 e M_3.

O ipratrópio e o tiotrópio são utilizados principalmente no tratamento da DPOC, em que o principal componente broncoconstritivo reversível é mediado pelo tônus neural colinérgico. Na asma crônica, a estimulação colinérgica desempenha apenas um papel secundário na produção de broncoconstrição, embora o aumento da estimulação vagal à noite possa representar um importante fator contribuinte para os sintomas noturnos. O ipratrópio não está formalmente aprovado pela FDA para a asma; entretanto, os estudos realizados sugerem o seu uso terapêutico no tratamento das exacerbações da asma aguda e como terapia de recuperação no subgrupo de pacientes que não conseguem tolerar agonistas β-adrenérgicos.

Agonistas β-Adrenérgicos

Como a estimulação β_2-adrenérgica do músculo liso das vias respiratórias leva ao relaxamento, pode-se deduzir que a administração sistêmica ou aerossolizada de agentes que estimulam os receptores β_2-adrenérgicos deve ser efetiva no tratamento da asma. Um dos primeiros tratamentos para a asma envolveu a administração subcutânea de **adrenalina (epinefrina)**. Em meados do século 20, a epinefrina foi apresentada em formulação inalada, que continua sendo disponível até hoje. A medicina tradicional chinesa vem utilizando, há séculos, o agonista adrenérgico não-seletivo **efedrina (Ma-Huang)** como remédio para a asma.

A epinefrina é um agonista adrenérgico não-seletivo que se liga aos receptores α-, β_1- e β_2-adrenérgicos (ver Cap. 9). A epinefrina produz estimulação cardíaca através dos receptores β_1, resultando em taquicardia, palpitações e, potencialmente, arritmias, bem como vasoconstrição periférica através dos receptores α, levando ao desenvolvimento de hipertensão. Esses efeitos sistêmicos explicam o nervosismo e a dificuldade de concentração de Ahmad após o uso de epinefrina inalada.

Posteriormente, o **isoproterenol**, um agonista β-adrenérgico seletivo, foi desenvolvido como agente alternativo da epinefrina. O isoproterenol estimula os receptores tanto β_1 quanto β_2 e, por conseguinte, provoca broncodilatação e estimulação cardíaca. O isoproterenol tem sido utilizado na forma inalada para o tratamento da asma, embora a absorção sistêmica do fármaco possa resultar em taquicardia e arritmias. Uma epidemia de mortes por asma na Grã-Bretanha, em meados da década de 1950, foi associada ao uso de altas doses de isoproterenol,

levando à pesquisa de fármacos mais seletivos para os receptores β_2.

Os primeiros agentes a exibir seletividade β_2 relativa foram a **isoetarina** e o **metaproterenol**, embora ambos os fármacos tivessem efeitos β_1 moderados. Os fármacos mais recentes, a **terbutalina**, o **salbutamol**, o **pirbuterol** e o **bitolterol** (por ordem de sua descoberta), ligam-se aos receptores β_2-adrenérgicos com intensidade 200 a 400 vezes maior do que aos receptores β_1 e produzem efeitos cardíacos significativamente menores do que os agonistas adrenérgicos menos seletivos. O salbutamol foi o primeiro desses agentes fortemente β_2-seletivos a tornar-se disponível na forma inalada, reduzindo ainda mais os efeitos sistêmicos. Os modernos agonistas β_2-seletivos inalados foram os primeiros fármacos a proporcionar um tratamento regular da asma, com um perfil aceitável de efeitos adversos. Todavia, quando administrados em altas doses, especialmente quando tomados por via oral, até mesmo esses fármacos podem causar estimulação cardíaca. Além disso, como os receptores β_2-adrenérgicos são expressos no músculo esquelético periférico, a ativação desses receptores pode resultar em tremor.

O salbutamol é uma mistura racêmica de dois estereoisômeros, o *R*-salbutamol (ou **levalbuterol**) e o *S*-salbutamol. O levalbuterol, que atualmente está disponível como enantiômero puro, liga-se mais firmemente aos receptores β_2 e é mais β_2-seletivo, enquanto o *S*-salbutamol é mais ativo nos receptores β_1. O isômero *S* também induz uma hiper-responsividade das vias respiratórias, pelo menos em modelos animais, embora isso não tenha sido significativo na prática clínica. Entretanto, parece existir um subgrupo de pacientes mais sensíveis aos efeitos β_1 do *S*-salbutamol e que relatam uma redução da taquicardia e das palpitações quando fazem uso do levalbuterol.

Os receptores β-adrenérgicos estão acoplados à proteína G estimuladora, G_s (ver Cap. 9). A subunidade α da G_s ativa a adenilil ciclase, que catalisa a produção de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Nos pulmões, o cAMP provoca uma redução na concentração intracelular de cálcio e, através da ativação da proteinocinase A, inativa a cinase da cadeia leve de miosina e ativa a fosforilase da cadeia leve de miosina (Fig. 46.5). Além disso, os agonistas β_2 abrem os canais de potássio de grande condutância ativados pelo cálcio (K_{Ca}) e, portanto, tendem a hiperpolarizar as células musculares lisas das vias respiratórias. A combinação de redução do cálcio intracelular, aumento da condutância de potássio da membrana e diminuição da atividade da cinase da cadeia leve de miosina leva ao relaxamento do músculo liso e broncodilatação.

Fig. 46.5 Mecanismo dos agonistas β_2 e da teofilina. Nas células musculares lisas das vias respiratórias, a ativação da proteinocinase A pelo cAMP leva à fosforilação de várias proteínas intracelulares e, portanto, ao relaxamento do músculo liso e broncodilatação. Pode-se esperar que qualquer tratamento que aumente os níveis intracelulares de cAMP possa resultar em broncodilatação. Na prática, isso pode ocorrer de duas maneiras: através do aumento da produção de cAMP ou através da inibição de sua degradação. A produção de cAMP é estimulada pela ativação mediada por agonistas β_2 dos receptores β_2-adrenérgicos, que são receptores acoplados à proteína G. A degradação do cAMP é inibida pela inibição da fosfodiesterase mediada pela teofilina.

Parece haver uma variabilidade da resposta clínica entre pacientes em uso de agonistas β_2. Pesquisadores que estudaram o efeito de **polimorfismos de um único nucleotídio (SNP)** no gene do receptor β_2 compararam pacientes homozigóticos para o genótipo mais comum com pacientes homozigóticos para o segundo genótipo mais comum. Embora a maioria dos estudos tenha constatado que a magnitude da resposta broncodilatadora não difere entre pacientes com os dois genótipos, a função pulmonar parece deteriorar mais rapidamente com o decorrer do tempo entre os pacientes que apresentam o genótipo menos comum.

Os agonistas β_2-adrenérgicos apresentam, em sua maioria, um rápido início de ação (15 a 30 minutos), efeito máximo aos 30 a 60 minutos e duração de ação de aproximadamente 4 a 6 horas. Essa duração da ação do fármaco torna os agonistas β_2 bons candidatos para uso como agentes de alívio da asma (ou inaladores de recuperação) durante crises agudas. Todavia, esse perfil também faz com que os agonistas β_2 não sejam candidatos apropriados para o controle da asma noturna e para a prevenção das crises, a não ser que sejam utilizados de modo profilático antes de um fator desencadeante conhecido, como exercício físico. Dois agentes mais novos, o **formoterol** e o **salmeterol**, são conhecidos como **agonistas beta de ação longa (LABA)**. Os LABA foram desenvolvidos com cadeias laterais lipofílicas que resistem à degradação. Conseqüentemente, esses agentes apresentam uma duração de ação de 12 a 24 horas, tornando-os bons candidatos para a prevenção da broncoconstrição. Embora o formoterol e o salmeterol sejam agentes de controle razoáveis para a asma, esses fármacos não tratam a inflamação subjacente e, portanto, podem ser perigosos se forem utilizados como monoterapia. Como o salmeterol apresenta um início de ação mais lento do que o salbutamol, não deve ser utilizado para exacerbações da asma aguda. O formoterol apresenta rápido início de ação e pode ser utilizado como inalador de recuperação, embora ainda não tenha sido aprovado para essa indicação nos Estados Unidos. É preciso assinalar que os estudos clínicos demonstraram taxas de mortalidade mais altas entre pacientes asmáticos que fizeram uso de agonistas beta de ação longa. Ainda não se sabe se a associação pode ser atribuída aos LABA, porém a controvérsia levou a uma cautela no uso desses fármacos.

Metilxantinas

Duas metilxantinas, a **teofilina** e a **aminofilina**, são utilizadas no tratamento da asma. O mecanismo de ação desses fármacos é complexo, porém o seu efeito broncodilatador principal parece ser devido à inibição inespecífica das isoenzimas da fosfodiesterase. A inibição da fosfodiesterase dos tipos III e IV impede a degradação do cAMP nas células musculares lisas das vias respiratórias, resultando em relaxamento do músculo liso pelos mecanismos celulares e moleculares descritos anteriormente (isto é, diminuição do cálcio intracelular, aumento da condutân-

cia de potássio da membrana e redução da atividade da cinase da cadeia leve de miosina). Conforme ilustrado na Fig. 46.5, o efeito broncodilatador das metilxantinas resulta da alteração da mesma via iniciada pelos agonistas β, embora as metilxantinas atuem distalmente à estimulação dos receptores β.

As metilxantinas também inibem as isoenzimas da fosfodiesterase nas células inflamatórias. A inibição da fosfodiesterase de tipo IV nos linfócitos T e nos eosinófilos possui um efeito imunomodulador e antiinflamatório. Através desse mecanismo, a teofilina pode controlar a asma crônica mais efetivamente do que o esperado baseando-se apenas no seu efeito broncodilatador. Alguns dos efeitos adversos das metilxantinas, incluindo arritmias cardíacas, náusea e vômitos, também são mediados pela inibição da fosfodiesterase, embora as isoenzimas responsáveis ainda não tenham sido elucidadas.

A teofilina é uma substância de estrutura semelhante à da **cafeína**, da qual difere apenas por um único grupo metila; a cafeína é um antagonista do receptor de adenosina. Os receptores de adenosina são expressos nas células musculares lisas das vias respiratórias e nos mastócitos, e é possível que o antagonismo desses receptores possa desempenhar um papel na prevenção da broncoconstrição e da inflamação. Com efeito, o café tem sido utilizado como medicação para a asma. Entretanto, experimentos com antagonistas específicos dos receptores de adenosina que não inibem a fosfodiesterase demonstraram pouca broncodilatação, sugerindo que a inibição da fosfodiesterase constitui o principal mecanismo de ação das metilxantinas. Entretanto, o antagonismo dos receptores de adenosina é responsável por muitos dos efeitos secundários da teofilina, incluindo aumento da ventilação durante a hipoxia, maior resistência dos músculos diafragmáticos e diminuição da liberação de mediadores dos mastócitos estimulada pela adenosina. Além disso, alguns dos efeitos adversos da teofilina são mediados através do antagonismo dos receptores de adenosina, incluindo taquicardia, agitação psicomotora, secreção gástrica de ácido e diurese.

Como as metilxantinas não são seletivas e possuem múltiplos mecanismos de ação, produzem numerosos efeitos adversos e apresentam um índice terapêutico relativamente estreito. Além disso, existe uma variação interpessoal significativa no metabolismo da teofilina pela isoenzima CYP3A do citocromo P450, e o seu uso está sujeito a interações medicamentosas com inibidores do citocromo P450, como a cimetidina e os antifúngicos azólicos. Em níveis supraterapêuticos, a teofilina produz náusea, diarréia, vômitos, cefaléia, irritabilidade e insônia. Em doses ainda mais altas, podem ocorrer convulsões, encefalopatia tóxica, hipertermia, lesão cerebral, hiperglicemia, hipocalemia, hipotensão, arritmias cardíacas e morte. Por esse motivo, houve uma redução no papel exercido pela teofilina no tratamento da asma crônica. A teofilina é ainda utilizada em certas ocasiões com monitoração de rotina dos níveis plasmáticos, quando os agonistas β-adrenérgicos e os corticosteróides são ineficazes ou estão contra-indicados. No caso de Ahmad, a teofilina foi prescrita quando era pequeno; todavia, mais tarde, foi substituída pela combinação de fluticasona/salmeterol, visto que esses fármacos têm menos efeitos adversos e são mais efetivos do que a teofilina.

AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS

Conforme descrito anteriormente, a inflamação alérgica constitui a base fisiopatológica da asma. Para controlar a asma persistente e evitar a ocorrência de exacerbações da asma aguda, o tratamento geralmente deve incluir agentes antiinflamatórios, conhecidos como agentes de controle da asma. Os corticosteróides vêm sendo, há muito tempo, a base do tratamento da asma, embora os efeitos adversos acentuados dos corticosteróides administrados por via sistêmica tenham permanecido problemáticos até o desenvolvimento de formulações inaladas. Três outras classes de fármacos com mecanismos de ação inflamatória incluem os cromoglicatos, os modificadores da via dos leucotrienos e um anticorpo anti-IgE monoclonal humanizado.

Corticosteróides

Os corticosteróides inalados constituem o principal tratamento preventivo para pacientes com todas as formas de asma, exceto a forma mais leve. Os corticosteróides vêm sendo utilizados no tratamento da asma desde a década de 1950; entretanto, os efeitos adversos dos corticosteróides sistêmicos impediram a sua ampla adoção, exceto para pacientes com doença mais grave. Como os corticosteróides inalados produzem concentrações locais mais altas do fármaco nas vias respiratórias do que uma dose equivalente dos corticosteróides de administração sistêmica, pode-se administrar uma dose total mais baixa, reduzindo, assim, a probabilidade de efeitos sistêmicos significativos.

Os corticosteróides alteram a transcrição de muitos genes. Em geral, os corticosteróides aumentam a transcrição de genes que codificam o receptor β_2-adrenérgico e diversas proteínas antiinflamatórias, como IL-10, IL-12 e o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra). Os corticosteróides diminuem a transcrição de genes que codificam numerosas proteínas pró-inflamatórias (e outras proteínas); os exemplos incluem IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-11, IL-13, IL-15, TNF-α, GM-CSF, SCF, moléculas de adesão endotelial, quimiocinas, óxido nítrico sintase induzível (iNOS), ciclo-oxigenase (COX), fosfolipase A_2, endotelina-1 e receptor NK_1-2. A IL-4 é importante na indução da produção de IgE pelas células B, enquanto a IL-5 constitui um importante fator no recrutamento de eosinófilos (Fig. 46.3). *Por conseguinte, a inibição da IL-4 e da IL-5 diminui acentuadamente a resposta inflamatória na asma*. Além disso, os corticosteróides induzem apoptose em diversas células inflamatórias, particularmente os eosinófilos e os linfócitos T_H2. Os corticosteróides não afetam diretamente os mastócitos, talvez pelo fato de que os mediadores dos mastócitos são, em sua maioria, pré-formados. Todavia, os mastócitos são indiretamente inibidos com o decorrer do tempo, quando toda a resposta inflamatória é contida.

Os corticosteróides diminuem o número de células inflamatórias bem como a lesão do epitélio nas vias respiratórias. A permeabilidade vascular também é reduzida, com conseqüente resolução do edema. Além disso, apesar de os esteróides não afetarem diretamente a função contrátil do músculo liso das vias respiratórias, nelas a redução da inflamação leva, com o decorrer do tempo, a uma diminuição na hiper-responsividade. O resultado final consiste na reversão de muitas das características da asma pelos corticosteróides. Infelizmente, os esteróides são apenas supressores e não curam a asma. Além disso, esses fármacos são incapazes de reverter a remodelagem das vias respiratórias causada pela asma de longa duração e mal controlada. Todavia, como os efeitos desses agentes são de longo alcance, os corticosteróides inalados constituem a classe mais importante de fármacos na maioria dos casos de asma.

Os efeitos sistêmicos podem ser, em sua maior parte, mitigados, ou até mesmo eliminados, quando os corticosteróides são liberados diretamente nas vias respiratórias, isto é, quando administrados por inalação. Embora todos os corticosteróides sejam ativos na asma quando administrados por via sistêmica, a substituição na posição 17α aumenta a sua absorção tópica e

propicia a sua atividade quando administrados por via inalatória (ver Fig. 27.7). Esses esteróides incluem a **beclometasona,** a **triancinolona**, a **fluticasona**, a **budesonida**, a **flunisolida**, a **mometasona** e a **ciclesonida**. Embora apenas 10 a 20% da dose administrada sejam liberados nas vias respiratórias por inalação (o restante deposita-se na orofaringe e é deglutido, a não ser que a boca seja lavada após o uso do inalador), isso produz uma concentração muito mais elevada do fármaco nas vias respiratórias do que a obtida com uma dose semelhante administrada por via sistêmica. A via inalatória permite a administração de uma dose na faixa de centenas de microgramas, em comparação com a dose da ordem de dezenas de miligramas que precisa ser administrada por via sistêmica para obter um efeito antiinflamatório semelhante. Além disso, os esteróides mais recentes (todos, à exceção da beclometasona e da triancinolona) estão sujeitos ao metabolismo de primeira passagem no fígado, de modo que grande parte da dose inadvertidamente deglutida não alcança a circulação sistêmica.

A combinação de uma dose mais baixa e do metabolismo de primeira passagem no fígado limita a incidência dos efeitos adversos dos corticosteróides inalados. Entretanto, quando administrados em doses suficientemente altas, ocorre absorção de uma quantidade suficiente do fármaco através do trato gastrintestinal e do epitélio pulmonar para produzir efeitos sistêmicos com uso prolongado, incluindo osteopenia ou osteoporose em adultos e atraso do crescimento em crianças (embora ocorra finalmente recuperação dessas crianças). Além disso, os esteróides inalados podem causar efeitos adversos locais, incluindo candidíase orofaríngea devido ao depósito na orofaringe e rouquidão, devido à deposição na laringe. É possível evitar esses efeitos com uso de um espaçador de grande volume, que retém as grandes gotículas de esteróide que se depositariam na orofaringe e ao lavar a boca após o uso do fármaco. No caso descrito na introdução, os efeitos adversos locais da fluticasona foram incômodos para Ahmad até receber orientações para minimizar esses efeitos, utilizando um espaçador e lavando a boca.

Cromoglicatos

Roger Altounyan era um médico que apresentava uma resposta asmática previsível ao pêlo da cobaia. Na década de 1960, o Dr. Altounyan testou uma série de compostos sintéticos, baseados em um tradicional remédio popular egípcio, pela sua capacidade de diminuir a resposta a extratos de pêlos de cobaia. Esses testes levaram à descoberta de uma nova classe de compostos, entre os quais dois — o **cromoglicato** (também conhecido como **cromoglicato dissódico**) e o **nedocromil** — passaram, desde então, a ser utilizados na prática clínica.

Os estudos realizados mostraram que o cromoglicato inibe a resposta alérgica imediata a um estímulo antigênico, porém não alivia resposta alérgica uma vez desencadeada. Estudos adicionais constataram que o cromoglicato diminui a atividade dos mastócitos, impedindo a liberação de seus mediadores inflamatórios após estímulo antigênico. Por esse motivo, o cromoglicato é comumente considerado como "agente estabilizador dos mastócitos". Todavia, esse conceito é um tanto simplista, visto que a liberação de mediadores inflamatórios dos eosinófilos, neutrófilos, monócitos, macrófagos e linfócitos também é inibida. O mecanismo molecular subjacente de ação ainda não foi elucidado, mas pode envolver a inibição do transporte de íons cloreto, que, por sua vez, afeta a regulação do cálcio, impedindo a liberação de mediadores dos grânulos intracelulares.

Como impede a ocorrência de reação alérgica aguda em pacientes suscetíveis, o cromoglicato desempenha um papel na profilaxia de pacientes com asma alérgica associada a fatores desencadeantes específicos. O cromoglicato também tem sido útil para pacientes com asma induzida pelo exercício, podendo ser tomado imediatamente antes da atividade física. A experiência clínica mostrou que o cromoglicato é mais efetivo em crianças e adultos jovens do que em pacientes de mais idade.

O cromoglicato possui um melhor perfil de segurança do que qualquer outra medicação para a asma, devido, em grande parte, à sua baixa absorção sistêmica. O cromoglicato é administrado por inalação; menos de 10% do fármaco que alcança as vias respiratórias inferiores sofrem absorção sistêmica, e menos de 1% do fármaco que alcança o trato gastrintestinal é absorvido. Em geral, o cromoglicato é menos efetivo do que os corticosteróides inalados, particularmente nos casos de asma moderada a grave. Além disso, deve ser tomado quatro vezes ao dia.

Agentes Modificadores da Via dos Leucotrienos

O papel central desempenhado pelos leucotrienos na patogenia da asma sugere que uma estratégia terapêutica pode consistir em inibir etapas na via dos leucotrienos. Até o momento, essa estratégia foi utilizada de duas maneiras, e uma terceira maneira encontra-se em fase de desenvolvimento. A via dos leucotrienos começa quando o ácido araquidônico é convertido em leucotrieno A_4 pela enzima 5-lipoxigenase. A inibição da 5-lipoxigenase pelo fármaco **zileuton** diminui a biossíntese de LTA_4 e seus derivados ativos, os cisteinil leucotrienos (Fig. 46.4). Uma segunda estratégia envolve a inibição do receptor de cisteinil leucotrienos, CysLT1, que é estimulado endogenamente pelo LTC_4, LTD_4 e LTE_4. O **montelucaste**, o **zafirlucaste** e o **pranlucaste** (este último aprovado no Japão) são antagonistas do receptor CysLT1 (Fig. 46.4). Uma terceira estratégia envolvendo a inibição da proteína que ativa a 5-lipoxigenase (**proteína de ativação da 5-lipoxigenase** ou **FLAP**) está sendo ativamente explorada, embora nenhum agente aprovado até o momento atue através desse mecanismo.

Os inibidores da via dos leucotrienos possuem dois efeitos clínicos principais. Em pacientes com asma moderada ou grave, que apresentam comprometimento da função pulmonar em condições basais, o zileuton, o montelucaste e o zafirlucaste produzem uma melhora imediata, ainda que pequena, da função pulmonar. Esse efeito deve-se, provavelmente, ao antagonismo da constrição anormal do tônus brônquico, que se acredita resulte da estimulação dos receptores CysLT1 pelos cisteinil leucotrienos em condições basais. Com administração crônica, os agentes modificadores dos leucotrienos reduzem a freqüência das exacerbações e melhoram o controle da asma — conforme evidenciado por um menor número de sintomas e pelo uso menos freqüente de agonistas β inalados — até mesmo em pacientes que apresentam asma leve e apenas sintomas episódicos. Todavia, quando comparado com o efeito dos corticosteróides inalados, o efeito dos modificadores da via dos leucotrienos sobre a função pulmonar e o controle dos sintomas é limitado. Como a via dos leucotrienos constitui apenas um dos vários processos responsáveis pela resposta inflamatória na asma, não é surpreendente que os modificadores da via dos leucotrienos sejam menos efetivos do que os corticosteróides inalados, cujos efeitos antiinflamatórios são muito mais amplos.

Ao contrário da maioria dos outros fármacos utilizados no tratamento da asma, os agentes modificadores dos leucotrienos são todos disponíveis em comprimidos orais, mais do que em formulações inaladas. Uma das vantagens da dosagem oral é que muitos pacientes, particularmente as crianças, têm mais facilidade em tomar um comprimido do que em utilizar um ina-

lador, de modo que a aderência ao tratamento é freqüentemente melhor. Além disso, como os inaladores são freqüentemente empregados de modo incorreto, existe uma maior probabilidade de fornecimento da dose necessária com o uso de comprimidos. Além disso, como os fármacos administrados por via oral sofrem absorção sistêmica, podem ser utilizados no tratamento de outras doenças alérgicas coexistentes, como a rinite alérgica. Por outro lado, existe também uma maior probabilidade de efeitos adversos sistêmicos.

Todos os três agentes modificadores dos leucotrienos são bem tolerados e exercem poucos efeitos extrapulmonares, particularmente quando comparados com os corticosteróides orais. O zileuton tem uma incidência de 4% de hepatotoxicidade, tornando necessária a realização periódica de provas de função hepática. Os antagonistas dos receptores dos leucotrienos são geralmente considerados seguros, porém têm sido associados à síndrome de Churg-Strauss em raras ocasiões. A síndrome de Churg-Strauss é uma vasculite granulomatosa grave que acomete as pequenas artérias e veias dos pulmões, coração, rins, pâncreas, baço e pele. Como a síndrome de Churg-Strauss está independentemente associada à asma e à eosinofilia, não se sabe ao certo se as reações relatadas representam um efeito distinto do fármaco ou uma manifestação da síndrome preexistente devido à redução do uso de corticosteróides em decorrência da adição de um antagonista dos receptores de leucotrienos ao esquema terapêutico.

Anticorpos Anti-IgE

Em vista da proeminência das respostas alérgicas mediadas pela IgE na asma, pode-se deduzir que a remoção dos anticorpos IgE da circulação pode mitigar a resposta aguda a um alérgeno inalado. O **omalizumab** é um anticorpo monoclonal murino humanizado que se liga ao domínio de ligação de alta afinidade ao receptor de IgE (FcϵRI) na IgE humana. O omalizumab diminui a quantidade de IgE circulante e impede a ligação da IgE remanescente ao FcϵRI dos mastócitos (Fig. 46.3). Como não efetua uma ligação cruzada da IgE ligada ao FcϵRI, o omalizumab tipicamente não induz anafilaxia. Além disso, o omalizumab afeta as respostas asmáticas tanto da fase inicial quanto da fase tardia ao estímulo de um alérgeno inalado. Em resposta aos níveis circulantes mais baixos de IgE, ocorre infra-regulação do receptor FcϵRI nos mastócitos, nos basófilos e nas células dendríticas. A infra-regulação dos receptores reduz a estimulação dos linfócitos T_H2 e diminui a resposta asmática de fase tardia além do nível esperado com a simples remoção da IgE circulante.

Como se trata de um anticorpo, o omalizumab deve ser administrado por via parenteral. Na prática, é administrado por via subcutânea, a cada 2 a 4 semanas. Apesar de seu elevado custo e da inconveniência da administração parenteral, que limitou o seu uso aos casos graves de asma, o omalizumab também permite reduzir a dose de esteróides necessária para controlar a doença, bem como o número de exacerbações na asma moderada. Apesar do fato de ser um anticorpo humanizado, em que 95% da seqüência original de aminoácidos murinos foram substituídos pela seqüência humana correspondente, o omalizumab é reconhecido, em raras ocasiões, como antígeno, desencadeando uma resposta imune.

LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS

Muitos dos efeitos adversos dos fármacos utilizados no tratamento da asma, especialmente os corticosteróides e os agonistas β, podem ser minimizados pela liberação direta do fármaco nas vias respiratórias. Existem três sistemas principais de liberação dos fármacos inalados: os **inaladores dosimetrados**, os **inaladores de pó seco** e os **nebulizadores**. No inalador dosimetrado, um gás comprimido, como o Freon® ou um hidroalcano mais conveniente em termos ambientais, propele uma dose fixa do fármaco fora do dispositivo com a ativação do aplicador. Embora o uso dos aplicadores seja fácil, eles exigem uma coordenação entre a inalação e o acionamento do dispositivo. Isso não ocorre com o inalador de pó seco, em que o ato da inspiração cria um fluxo turbulento dentro do dispositivo, que aerossoliza e dispersa o pó seco. Alguns pacientes têm mais facilidade em utilizar inaladores de pó seco do que inaladores dosimetrados, enquanto outros consideram o pó irritante ou verificam que não conseguem gerar uma força inspiratória suficiente para ativar o dispositivo. Os nebulizadores fazem passar um gás comprimido, como o oxigênio, através de uma formulação líquida da medicação, convertendo-a em uma névoa, que é então inalada. Embora os nebulizadores não sejam tão portáteis quanto os outros dispositivos de liberação de fármacos, podem ser utilizados no hospital ou no próprio lar para tratamento das exacerbações asmáticas agudas.

MANEJO CLÍNICO DA ASMA

O tratamento da asma deve basear-se na gravidade da doença. De acordo com as diretrizes gerais, deve-se utilizar a menor dose de medicação necessária para obter um controle adequado dos sintomas. Na prática, isso significa ajustar a dose do medicamento para obter um controle adequado e, a seguir, reduzi-la para a menor dose efetiva. Foi recomendada uma abordagem de cuidados por etapas para facilitar o tratamento ambulatorial da asma. Essa abordagem classifica os pacientes em quatro categorias clínicas (Quadro 46.1). Por exemplo, nos pacientes com asma intermitente leve, sem comprometimento da função pulmonar, que apresentam sintomas não mais do que duas vezes por semana e que acordam à noite não mais do que duas vezes por mês devido à asma, a doença pode ser controlada com agonistas β inalados, quando necessário, antes da exposição a fatores desencadeantes, bem como para alívio dos sintomas após o seu aparecimento. Os pacientes com sintomas mais freqüentes ou graves ou que apresentam comprometimento da função pulmonar devem ser tratados com terapia preventiva regular, como corticosteróides inalados, em doses escalonadas, dependendo da gravidade dos sintomas. Outros fármacos, como agonistas β de ação longa ou agentes modificadores dos leucotrienos, podem ser adicionados para facilitar um melhor controle. Os agentes de combinação, que incluem um corticosteróide inalado e um agonista β inalado de ação longa (como a formulação de fluticasona/salmeterol finalmente administrada a Ahmad e a combinação de budesonida/formoterol aprovada pela FDA e programada para se tornar disponível em 2007), podem melhorar a aderência do paciente ao tratamento ao reduzir o número de inalações necessárias.

Como no caso de Ahmad, o manejo da asma também envolve evitar exposições ambientais que comprovadamente provocam inflamação das vias respiratórias. Por exemplo, foi constatado que a eliminação da fumaça de tabaco no ambiente reduz os sintomas e a freqüência das crises de asma em crianças cujos pais ou cuidadores são fumantes.

QUADRO 46.1 Manejo Clínico da Asma

GRAVIDADE DA ASMA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	ALÍVIO A CURTO PRAZO	CONTROLE A LONGO PRAZO
Intermitente leve (Etapa 1)	Sintomas ≤2 vezes/semana Despertares noturnos ≤2 vezes/mês Exacerbações de curta duração Função pulmonar normal entre as exacerbações Variabilidade limitada do fluxo máximo	Agonista β de ação curta, quando necessário, para os sintomas ou antes de exposição esperada	Nenhuma medicação necessária
Persistente leve (Etapa 2)	Sintomas >2 vezes/semana Despertares noturnos >2 vezes/mês Exacerbações de curta duração, passíveis de afetar a atividade Função pulmonar normal quando assintomática Diminuição do fluxo máximo em 20-30% quando sintomática	Agonista β de ação curta, quando necessário, para os sintomas	Preferido: corticosteróide inalado em baixa dose Alternativa: modificador da via dos leucotrienos, estabilizador dos mastócitos ou teofilina
Persistente moderada (Etapa 3)	Sintomas diários Despertares noturnos >1 vez/semana Exacerbações freqüentes que duram vários dias, afetando a atividade Função pulmonar 60-80% do previsto Variabilidade do fluxo máximo >30%	Agonista β de ação curta, quando necessário, para os sintomas	Preferido: esteróide inalado em dose baixa a intermediária e agonista β inalado de ação longa Alternativas: Esteróide inalado em dose intermediária apenas; ou esteróide inalado em dose baixa a intermediária, mais teofilina de liberação prolongada; ou esteróide inalado em dose baixa a intermediária, mais um modificador da via dos leucotrienos
Persistente grave (Etapa 4)	Sintomas contínuos Atividade limitada Despertares noturnos freqüentes Exacerbações graves e freqüentes Função pulmonar <60% do previsto Variabilidade do fluxo máximo >30%	Agonista β de ação curta, quando necessário, para os sintomas	Preferido: corticosteróide inalado em altas doses e agonista β inalado de ação longa Corticosteróides orais, se necessário A adição de mais agentes de controle não foi adequadamente estudada

Conclusão e Perspectivas Futuras

Embora a incidência crescente da asma esteja associada a uma carga significativa de incapacidade, custo econômico e morte, as pesquisas descobriram características essenciais da fisiopatologia da asma que são úteis para o manejo farmacológico da doença. Na sua essência, a asma é uma doença causada por uma resposta inflamatória aberrante nas vias respiratórias, levando aí a uma hiper-responsividade e broncoconstrição. Não existe cura para a asma; entretanto, uma abordagem terapêutica para tratar ambos os aspectos da asma através do uso de agentes antiinflamatórios e broncodilatadores, evitando, ao mesmo tempo, os fatores desencadeantes conhecidos, pode ter sucesso em obter um controle clínico a longo prazo e um manejo bem-sucedido da doença na maioria dos pacientes.

Com o aprimoramento de nossa compreensão da fisiopatologia da asma, foram identificados novos alvos para intervenção terapêutica. Em geral, a pesquisa tem-se concentrado em três áreas: melhora dos tratamentos já existentes, com modificação da relação benefício-efeitos adversos, planejamento de novos tratamentos específicos e tentativa de prevenir ou reverter a remodelagem permanente das vias respiratórias na asma de longa duração. Um exemplo da primeira abordagem é o desenvolvimento de novos corticosteróides inalados com efeitos sistêmicos reduzidos. Por exemplo, um corticosteróide novo é um éster inativo que é ativado no epitélio das vias respiratórias, reduzindo a absorção sistêmica do fármaco ativo. Existe também uma pesquisa em andamento à procura de moduladores dos receptores de glicocorticóides que mantêm a sua atividade antiinflamatória, porém com redução do risco de efeitos adversos ao mínimo.

Diversos inibidores das citocinas inflamatórias encontram-se em fase de desenvolvimento como novos tratamentos potenciais. Entretanto, a natureza complexa da asma significa que a inibição de uma única via pode não afetar significativamente a doença. Por exemplo, um anticorpo anti-IL-5 fracassou em estudos clínicos, apesar de reduzir com sucesso o número de eosinófilos circulantes e nas vias respiratórias. Entretanto, existem estudos em andamento com inibidores da IL-13 e IL-9 e com a citocina inibitória IL-10. Estudos também estão sendo conduzidos com inibidores da adesão celular e inibidores das quimiocinas, que podem ser capazes de impedir o recrutamento e o trânsito das células inflamatórias para as vias respiratórias.

Dois inibidores da fosfodiesterase do tipo IV (PDE IV), o **roflumilaste** e o **cilomilaste**, são objeto de estudos clínicos de fase avançada para a asma. A fosfodiesterase do tipo IV hidrolisa o cAMP nas células musculares lisas das vias respiratórias, e espera-se que o desenvolvimento de um composto capaz de inibir a PDE IV levará a um relaxamento do músculo liso das vias respiratórias e alívio da broncoconstrição. Ambos os compostos estão sendo avaliados para o tratamento da DPOC.

Leituras Sugeridas

Barnes PJ. New drugs for asthma. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:831–844. *(Discussão das novas abordagens terapêuticas para a asma e os futuros alvos dos novos medicamentos.)*

Chu EK, Drazen JM. Asthma: one hundred years of treatment and onward. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1203–1208. (*Visão histórica da evolução do tratamento da asma nos últimos 100 anos*.)

Drazen JM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197–206. (*Discussão do mecanismo de ação dos agentes modificadores da via dos leucotrienos*.)

http://www.nyc.gov/html/doh/html/asthma/asthma.shtml. (*Contém um resumo da abordagem de um departamento de saúde pública para reduzir a morbidade da asma em crianças*.)

Peachell P. Targeting the mast cell in asthma. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:251–256. (*Discussão do papel dos mastócitos na patogênese da asma e avaliação dos tratamentos existentes para a asma que são direcionados para os mastócitos, assim como os alvos de futuras intervenções*.)

Rhen T, Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711–1723. (*Discussão dos mecanismos moleculares de ação dos glicocorticóides e os esforços para desenvolver novos glicocorticóides com perfis melhores de efeitos colaterais*.)

Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:2689–2695. (*Discussão do uso do omalizumab para a asma, inclusive seu mecanismo, estudos clínicos, uso clínico e efeitos adversos potenciais, juntamente com as recomendações para seu uso*.)

Resumo Farmacológico — Capítulo 46 Farmacologia Integrativa da Inflamação: Asma

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
ANTICOLINÉRGICOS *Mecanismo — Antagonistas nos receptores muscarínicos do músculo liso e das glândulas das vias respiratórias, resultando em diminuição da broncoconstrição e secreção de muco*				
Ipratrópio **Tiotrópio**	Asma DPOC Rinite	*Íleo paralítico, angioedema, broncoespasmo* Paladar anormal, boca seca, muco nasal seco, obstipação, taquicardia, retenção urinária	Hipersensibilidade ao ipratrópio ou tiotrópio Hipersensibilidade à lecitina de soja ou produtos alimentares relacionados (aerossol para inalação)	O tiotrópio apresenta longa duração de ação, devido à cinética de dissociação lenta dos receptores M1 e M3
AGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS *Mecanismo — Agonistas nos receptores beta-adrenérgicos do músculo liso das vias respiratórias; atuam através de uma proteína G estimuladora (Gs), produzindo relaxamento do músculo liso e broncodilatação*				
Epinefrina	Asma Anafilaxia Parada cardíaca Glaucoma de ângulo aberto	*Arritmias cardíacas, crise hipertensiva, edema pulmonar* Taquicardia, palpitações, sudorese, náusea, vômitos, tremor, nervosismo, dispnéia	Glaucoma de ângulo estreito (forma oftálmica) Dentro de 2 semanas após o uso de IMAO (forma inalatória)	A epinefrina é um agonista adrenérgico não-seletivo, que se liga aos receptores α, β_1 e β_2-adrenérgicos Produz estimulação cardíaca através dos receptores β_1 e hipertensão através dos receptores α
Isoproterenol	Asma Parada cardíaca Diminuição do fluxo vascular Bloqueio cardíaco Choque Síndrome de Stokes-Adams	Taquiarritmia, palpitações, tontura, cefaléia, tremor, inquietação	Taquiarritmias Angina de peito Taquicardia ou bloqueio cardíaco induzidos por digitálicos	Estimula os receptores tanto β_1 quanto β_2 e, por conseguinte, produz broncodilatação e estimulação cardíaca
Isoetarina **Metaproterenol** **Terbutalina** **Salbutamol** **Levalbuterol** **Pirbuterol** **Bitolterol**	Asma DPOC	Semelhantes aos do isoproterenol, exceto por um número significativamente menor de efeitos cardíacos, devido à seletividade pelos receptores β_2	Hipersensibilidade à isoetarina, ao metaproterenol, terbutalina, salbutamol, levalbuterol, pirbuterol ou bitolterol	Esses agentes são agonistas seletivos nos receptores β_2 Os agentes mais novos — terbutalina, salbutamol, pirbuterol e bitolterol — ligam-se aos receptores β_2-adrenérgicos com intensidade 200 a 400 vezes maior do que aos receptores β_1 e provocam menos efeitos cardíacos do que os agonistas adrenérgicos menos seletivos O levalbuterol possui maior afinidade de ligação ao receptor β_2 e é mais β_2 seletivo do que o salbutamol racêmico
Formoterol **Salmeterol**	Asma DPOC	Semelhantes aos do isoproterenol, exceto por um número significativamente menor de efeitos cardíacos, devido à seletividade pelos receptores β_2	Hipersensibilidade ao formoterol ou salmeterol	Em virtude de suas cadeias laterais lipofílicas que resistem à degradação, o formoterol e o salmeterol são agonistas β_2 de ação longa (LABA) com duração de ação de 12 a 24 horas O salmeterol não deve ser utilizado para crises de asma aguda, em virtude de seu início de ação lento

(*Continua*)

Resumo Farmacológico — **Capítulo 46 Farmacologia Integrativa da Inflamação: Asma** (*Continuação*)

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
METILXANTINAS *Mecanismo — Inibidores não-seletivos da fosfodiesterase, que impedem a degradação do cAMP; atuam também como antagonistas dos receptores de adenosina. O efeito combinado consiste em relaxamento do músculo liso e broncodilatação*				
Teofilina **Aminofilina**	Asma DPOC	*Arritmias ventriculares, convulsões* Taquiarritmias, vômitos, insônia, tremor, inquietação	Hipersensibilidade à teofilina ou à aminofilina	Inibidores inespecíficos das fosfodiesterases, que inibem a enzima tanto no músculo liso das vias respiratórias quanto nas células inflamatórias Enquanto a inibição da fosfodiesterase do tipo III e IV no músculo liso resulta em broncodilatação, a inibição da fosfodiesterase tipo IV nas células T e nos eosinófilos produz um efeito imunomodulador e antiinflamatório Os níveis plasmáticos devem ser monitorados para evitar níveis tóxicos desses agentes Evitar a co-administração com fluvoxamina, enoxacina, mexiletina, propranolol e troleandomicina, devido a um risco aumentado de toxicidade da teofilina Evitar a co-administração com zafirlucaste, visto que a teofilina pode diminuir a concentração plasmática de zafirlucaste
CORTICOSTERÓIDES INALADOS *Mecanismo — Inibem a ação da COX-2 e a biossíntese de prostaglandinas ao induzir as lipocortinas, ativar vias antiinflamatórias endógenas e outros mecanismos*				
Beclometasona **Triancinolona** **Fluticasona** **Budesonida** **Flunisolida** **Mometasona** **Ciclesonida**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 27			
CROMOGLICANOS *Mecanismo — Inibem o transporte de ions cloreto, o que, por sua vez, afeta a regulação do cálcio para evitar a liberação dos grânulos, diminuindo possivelmente a resposta dos mastócios a estímulos inflamatórios*				
Cromoglicato **Nedocromil**	Asma Rinite alérgica Ceratite Ceratoconjuntivite Distúrbio dos mastócitos Conjuntivite vernal	Gosto anormal, sensação de queimação nos olhos, tosse, irritação da garganta	Hipersensibilidade ao cromoglicato ou ao nedocromil	Utilizados primariamente como terapia profilática para pacientes com asma alérgica associada a fatores desencadeantes específicos Úteis para pacientes com asma induzida por exercício; podem ser tomados imediatamente antes da atividade física Mais efetivos em crianças e adultos jovens do que em pacientes de mais idade Perfil de segurança excelente, porém menos eficazes do que outras medicações para a asma
AGENTES MODIFICADORES DA VIA DOS LEUCOTRIENOS *Mecanismo — O zileuton inibe a 5-lipoxigenase, diminuindo, assim, a síntese de leucotrienos; o montelucaste e o zafirlucaste são antagonistas dos receptores de leucotrienos*				
Zileuton **Montelucaste** **Zafirlucaste**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 41			
ANTIIMUNOGLOBULINA E ANTICORPOS *Mecanismo — Anticorpo monoclonal murino humanizado contra o domínio de ligação ao receptor de IgE (FcεRI) de alta afinidade na IgE humana. Impede a ligação da IgE ao FcεRI nos mastócitos e nas células apresentadoras de antígeno; além disso, diminui a quantidade de IgE circulante. O efeito combinado consiste em diminuição da resposta alérgica na asma.*				
Omalizumab	Asma	*Reações anafiláticas extremamente raras* Reação no local de injeção, exantema, cefaléia	Hipersensibilidade ao omalizumab	Afeta as respostas asmáticas das fases tanto precoce quanto tardia a estímulo por um alérgeno inalado Administrado por via subcutânea, a cada 2-4 semanas O elevado custo limita o seu uso aos casos graves de asma

47

Farmacologia Integrativa da Inflamação: Gota

Ehrin J. Armstrong e Lloyd B. Klickstein

Introdução
Caso
Fisiologia do Metabolismo das Purinas
Fisiopatologia da Gota
Classes e Agentes Farmacológicos
Manejo da Gota Aguda: Supressores do Recrutamento e da Ativação dos Leucócitos
Agentes Antiinflamatórios Não-Esteróides (AINE)
Colchicina
Glicocorticóides
Manejo da Gota Crônica: Agentes que Reduzem a Concentração Plasmática de Urato
Agentes que Diminuem a Síntese de Ácido Úrico
Agentes que Aumentam a Excreção de Ácido Úrico
Agentes que Intensificam o Metabolismo do Ácido Úrico
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

A gota é uma doença que acomete exclusivamente os seres humanos. Os mamíferos possuem, em sua maioria, a uricase, uma enzima que metaboliza os produtos de degradação das purinas em uma substância livremente hidrossolúvel, a alantoína. Em contrapartida, os seres humanos excretam a maioria das purinas na forma de ácido úrico pouco solúvel. A presença de níveis plasmáticos elevados de ácido úrico pode levar ao depósito de cristais de ácido úrico nas articulações, mais freqüentemente na primeira articulação metatarsofalangiana (do hálux). As crises agudas de gota causam dor intensa, mas tipicamente ocorrem com pouca freqüência. Dispõe-se de diversos fármacos racionais para o tratamento da gota, incluindo fármacos que suprimem a resposta imune ao depósito de cristais, agentes que limitam a extensão da inflamação, agentes que reduzem a síntese de ácido úrico e fármacos que aumentam a excreção renal de ácido úrico. Essas intervenções farmacológicas proporcionam um tratamento efetivo para a maioria dos casos de gota.

■ Caso

O Sr. J, 52 anos de idade, acorda numa manhã sentindo dor excruciante no hálux. Até mesmo o peso do lençol é suficiente para fazê-lo gritar; é incapaz de colocar uma meia nem sequer calçar o sapato. Preocupado com algo terrível que possa ter acontecido, o Sr. J corre logo para o médico. Com base na anamnese e nos achados físicos, o médico estabelece o diagnóstico de crise aguda de gota. Prescreve ibuprofeno, que alivia a dor depois de 2 dias. O Sr. J passa então muito bem durante os próximos 5 anos, quando os sintomas recidivam e ele se automedica com ibuprofeno, obtendo resultados positivos. A seguir, aprende a antecipar as crises, cuja freqüência aumenta lentamente até ocorrerem uma vez por semana. Passa a tomar ibuprofeno ao primeiro sinal de dor.

Após o início de uma de suas crises, pela manhã, o Sr. J procura o seu médico porque a dor não é mais aliviada com ibuprofeno. O exame minucioso revela que o joelho esquerdo, o pé direito e a primeira articulação metatarsofalangiana direita estão tumefeitos, vermelhos e quentes. São detectados nódulos móveis de 0,5 cm próximo ao olécrano, de distribuição bilateral, bem como outro nódulo no pólo inferior da patela direita. O restante do exame não revela outras anormalidades. O médico procede a uma aspiração do joelho do paciente; a amostra revela um líquido amarelo turvo que, ao exame microscópico, contém numerosos leucócitos. São também observados cristais microscópicos em forma de agulha em quantidade abundante, alguns dos quais intracelulares. A radiografia do joelho esquerdo é normal, exceto pela presença de derrame; a do pé direito revela uma erosão na parte distal do primeiro metatarso.

O Sr. J é tratado com colchicina durante 3 dias e com naproxeno durante 2 dias. O seu estado melhora rapidamente. Três semanas depois, ele volta ao médico sentindo-se bem. O médico lhe fornece uma prescrição de alopurinol para uso prolongado e outra de colchicina para uso durante os primeiros meses de tratamento com alopurinol.

QUESTÕES

- **1.** Por que o ibuprofeno foi efetivo no alívio da maioria das crises agudas de dor do Sr. J?
- **2.** Como o ibuprofeno e a colchicina reduzem a resposta inflamatória durante a crise aguda de gota?
- **3.** Como o alopurinol atua? Este fármaco irá alterar a freqüência de crises dolorosas do Sr. J?
- **4.** Por que o Sr. J toma colchicina durante os primeiros meses de tratamento com alopurinol?

FISIOLOGIA DO METABOLISMO DAS PURINAS

A gota é uma doença causada por um desequilíbrio no metabolismo das purinas. Para entender a causa e o tratamento da gota, é necessário recordar os princípios de bioquímica dos nucleotídios. Embora as pirimidinas, como a citosina, a timidina e a uracila, sejam metabolizadas e excretadas diretamente pelo corpo, o metabolismo das purinas representa um desafio para o organismo (notavelmente os nucleotídios guanina e adenina). Os intermediários do metabolismo das purinas são tóxicos, exigindo uma rigorosa regulação na síntese e na degradação das purinas. Além disso, o produto de degradação final do metabolismo das purinas é o ácido úrico, que é pouco solúvel no sangue e na urina. A presença de níveis plasmáticos elevados de ácido úrico constitui o maior fator de risco para o desenvolvimento da gota, embora, por razões que ainda não estão bem elucidadas, nem todos os indivíduos que apresentam níveis plasmáticos elevados de ácido úrico desenvolvem gota.

As purinas são sintetizadas através de duas vias gerais: a **síntese *de novo*** e a **via de recuperação** (Fig. 47.1). A primeira etapa na via *de novo* consiste na reação do fosforribosil pirofosfato (**PRPP**, um açúcar ribose com dois pirofosfatos ligados) com a glutamina. O PRPP fornece o açúcar ribose como um dos precursores do nucleotídio nascente. A hidrólise do pirofosfato numa etapa subseqüente torna a via *de novo* irreversível. A glutamina é o precursor do monofosfato de inosina (IMP), um precursor comum à biossíntese de adenina e de guanina. A reação do PRPP com a glutamina é catalisada pela enzima amidofosforribosiltransferase (**amidoPRT**). A amidoPRT é ativada alostericamente pela presença de altos níveis de PRPP; por conseguinte, o PRPP é tanto um substrato quanto um ativador da amidoPRT. Em geral, *os níveis celulares de PRPP constituem o determinante mais importante na síntese* de novo *de purinas*. Os níveis elevados de PRPP resultam em aumento da síntese *de novo* de purinas, enquanto a ocorrência de baixos níveis diminui a taxa de síntese.

Fig. 47.1 Metabolismo das purinas. As purinas (adenina e guanina) podem ser formadas através da síntese *de novo* ou de recuperação dietética. A via *de novo* utiliza o aminoácido glutamina e o fosforribosil pirofosfato (PRPP), numa reação catalisada pela amidofosforribosiltransferase (amidoPRT). A via de recuperação converte a guanina ou adenina da dieta em nucleotídios. A hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase (HGPRT) fosforila e ribosila a adenina e a guanina da dieta, formando os nucleotídios de purina utilizados na síntese de DNA e RNA. A degradação converte todas as purinas em xantina e, por fim, em ácido úrico, que é excretado pelos rins ou pelo trato gastrintestinal (*não indicado*). As intervenções farmacológicas que reduzem o urato plasmático consistem na redução da síntese de urato (alopurinol e seu metabólito, oxipurinol), aumento da excreção de urato (probenecid e sulfimpirazona) ou conversão do urato em alantoína, mais solúvel (uricase).

A via de recuperação constitui o segundo modo importante de síntese das purinas. A primeira etapa na via de recuperação é catalisada pela enzima-chave reguladora, a hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase (**HGPRT**). A HGPRT transfere o PRPP para a hipoxantina ou a guanina, resultando na formação de IMP ou monofosfato de guanosina (GMP), respectivamente. A seguir, as interconversões de nucleotídios podem gerar trifosfato de adenosina (ATP) e 5'-trifosfato de guanosina (GTP).

O aumento de atividade da via de recuperação tem duas conseqüências importantes. Em primeiro lugar, a atividade aumentada da via de recuperação causa depleção de PRPP das células, diminuindo, assim, a taxa de síntese de purinas *de novo*. Em segundo lugar, a via de recuperação leva à geração de maiores quantidades de ATP e GTP. Os níveis aumentados desses nucleotídios inibem a amidoPRT através de um mecanismo de retroalimentação, resultando, também, em diminuição da síntese *de novo* de purinas.

Embora as purinas possam ser sintetizadas por essas duas vias inter-relacionadas, *a sua degradação ocorre por um mecanismo convergente* (Fig. 47.1). O monofosfato de adenosina (AMP) é desaminado, desfosforilado e desribosilado, levando à formação de hipoxantina. O GMP também é desaminado, desfosforilado e desribosilado, formando hipoxantina. A hipoxantina, que é moderadamente solúvel, é oxidada a xantina. Por conseguinte, a xantina é o produto comum do metabolismo das purinas. Uma etapa de oxidação adicional converte a xantina em ácido úrico. A enzima **xantina oxidase** catalisa a oxidação da hipoxantina a xantina e da xantina a ácido úrico.

A única ação cruzada entre as vias *de novo* e de recuperação é importante para a regulação global do metabolismo das purinas. A via *de novo* constitui o gerador mais importante de produtos de degradação das purinas. *A alta atividade da via* de novo *aumenta a renovação das purinas, resultando em concentrações plasmáticas mais elevadas de ácido úrico*. Por outro lado, a atividade aumentada da via de recuperação leva a uma diminuição da síntese *de novo* e redução dos níveis plasmáticos de ácido úrico.

A importância da comunicação cruzada no metabolismo das purinas é demonstrada por diversos distúrbios hereditários das enzimas. Certos polimorfismos genéticos que aumentam a atividade da PRPP sintase levam a níveis intracelulares aumentados de PRPP; como o PRPP ativa a amidoPRT, a presença de níveis elevados de PRPP determina uma maior síntese *de novo* das purinas, resultando em aumento da renovação e degradação das purinas e em níveis plasmáticos elevados de ácido úrico. De forma semelhante, as deficiências genéticas de HGPRT (a enzima fundamental na via de recuperação) resultam em diminuição da atividade da via de recuperação e aumento na síntese *de novo* e na degradação das purinas, com conseqüente elevação dos níveis de ácido úrico. A ausência hereditária de HGPRT resulta na **síndrome de Lesch-Nyhan,** um distúrbio devastador caracterizado por automutilação, retardo mental e hiperuricemia. Acredita-se que defeitos parciais da HGPRT (por exemplo, polimorfismos no gene da HGPRT, que levam a uma redução na síntese ou na atividade da HGPRT) possam explicar alguns casos de gota hereditária.

O ácido úrico é eliminado pelos rins (65%) e pelo trato gastrintestinal (GI) (35%). O ácido úrico é filtrado e secretado pelos rins pelos mesmos mecanismos que processam outros ânions orgânicos. Cerca de 90% do ácido úrico filtrado são reabsorvidos, e apenas 10% aparecem na urina. A excreção renal é importante para a manutenção dos níveis plasmáticos normais de ácido úrico, e a presença de insuficiência renal freqüentemente resulta em níveis plasmáticos elevados de uratos.

FISIOPATOLOGIA DA GOTA

A probabilidade de desenvolvimento de gota correlaciona-se fortemente com níveis plasmáticos aumentados de ácido úrico. O ácido úrico é um ácido fraco (pKa = 5,6); em pH fisiológico, 99% do ácido úrico no plasma encontram-se na forma ionizada de urato. A concentração normal de urato no plasma humano é de 4 a 6 mg/dL, refletindo um equilíbrio entre a síntese, a degradação e a excreção de urato. O urato é pouco solúvel: o plasma torna-se saturado quando os níveis de urato ultrapassam 6,8 mg/dL. Níveis plasmáticos acima de 7,0 mg/dL nos homens ou acima de 6,0 mg/dL nas mulheres são clinicamente classificados como hiperuricemia. A diferença entre ambos os sexos pode ser atribuível a diferenças na excreção de urato entre homens e mulheres.

Qualquer variável capaz de diminuir a solubilidade do urato pode promover o depósito de cristais de urato. A gota ocorre mais comumente nas articulações periféricas. O urato é menos solúvel em temperaturas mais baixas, o que pode explicar a distribuição periférica dos depósitos de cristais de urato. Além disso, o líquido sinovial das articulações é mais ácido do que o sangue, favorecendo a formação de cristais.

Acredita-se que a patogenia da gota reflete o depósito de cristais de urato no tecido fibroso periarticular das articulações sinoviais depois de vários anos de hiperuricemia. Todavia, é também possível haver desenvolvimento de gota na ausência de hiperuricemia (isto é, em decorrência de uma resposta imune ao urato, ou ao depósito preferencial do urato no líquido sinovial).

A história natural da gota caracteriza-se por quatro estágios (Quadro 47.1). No primeiro estágio, ocorre hiperuricemia assintomática, devido à degradação aumentada de purinas ou a uma diminuição na excreção de urato. Como a maioria dos casos de hiperuricemia nunca evolui para a gota, não há indicação para o tratamento da hiperuricemia na ausência de gota. Entretanto, é importante estabelecer a causa da hiperuricemia acentuada: essas causas podem incluir linfoma (aumento da renovação das purinas) e insuficiência renal (excreção diminuída de urato).

Para pacientes com gota sintomática, a segunda fase envolve um episódio agudo de artrite. Tipicamente, esse episódio consiste no rápido início de dor aguda em uma única articulação, conforme observado no caso do Sr. J. Mais de 50% dos pacientes com gota sofrem a primeira crise na primeira articulação metatarsofalangiana (a dor nesse local é conhecida como **podagra**), e quase todos os pacientes com gota sintomática apresentam podagra em algum momento. Na ausência de tratamento, a crise aguda de gota pode estender-se por várias horas a dias, mas costuma desaparecer espontaneamente. Não se sabe o que provoca o início periódico das crises de gota, nem por que esses episódios sofrem resolução espontânea.

O final de uma crise leva à terceira fase, a fase intercrítica ou de intervalo, caracterizada por hiperuricemia sem gota sintomática aguda. Alguns indivíduos apresentam somente uma crise aguda de gota e permanecem na fase de intervalo por longos períodos ou até mesmo pelo resto da vida. Cinco anos após a sua primeira crise, o Sr. J apresentou ataques recorrentes e crônicos de gota, que constituem a quarta fase. Tipicamente, esses episódios tornam-se poliarticulares e mais graves. Os níveis plasmáticos cronicamente elevados de ácido úrico também podem levar ao depósito de cristais de urato ao redor das articulações sinoviais, denominados **tofos**. Os tofos podem estimular uma resposta inflamatória, que leva finalmente à destruição do revestimento sinovial e da cartilagem.

Foi proposto um modelo prático para a reação inflamatória na articulação (Fig. 47.2). Neste modelo, o aspecto fundamental é a resposta dos fagócitos ao depósito de cristais de urato no líquido sinovial e na sinóvia. A princípio, os cristais de urato no líquido sinovial causam ativação do complemento e provocam fagocitose dos cristais pelos monócitos. Por sua vez, a ativação do complemento e a ativação dos monócitos liberam fatores quimiotáticos, como C5a e IL-8, que recrutam outras células inflamatórias. Os neutrófilos liberam enzimas lisossômicas e cristais de urato anteriormente fagocitados na articulação, recrutando outros neutrófilos. Esses processos causam a dor intensa que caracteriza um ataque agudo de gota, enquanto a resposta inflamatória crônica aos cristais de urato pode causar destruição da cartilagem.

QUADRO 47.1 História Natural da Gota

ESTÁGIO	CARACTERÍSTICAS	INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA
1. Hiperuricemia assintomática	Urato plasmático > 6,0 mg/dL nas mulheres, > 7,0 mg/dL nos homens	Nenhuma
2. Gota aguda	Artrite aguda Tipicamente a primeira articulação metatarsofalangiana Dor excruciante	AINE Colchicina Glicocorticóides
3. Fase intercrítica	Hiperuricemia assintomática 10% podem nunca mais ter outra crise aguda	Nenhuma
4. Gota crônica	Hiperuricemia Desenvolvimento de tofos Ataques recorrentes de gota aguda	Alopurinol Probenecid Sulfimpirazona

Observe que o grau de hiperuricemia correlaciona-se com a probabilidade de desenvolver gota; entretanto, é possível ocorrer gota na ausência de hiperuricemia. Nenhuma intervenção farmacológica está indicada para a hiperuricemia assintomática; entretanto, deve-se investigar a causa.

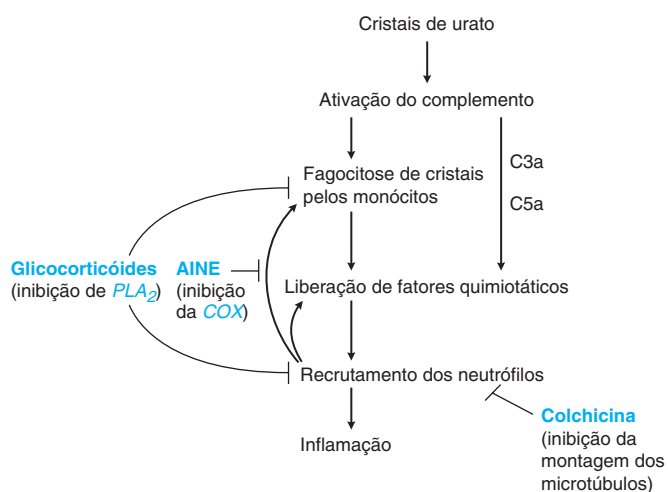



Fig. 47.2 Inflamação na articulação gotosa. Durante uma crise de gota, os cristais de urato no líquido sinovial e no tecido sinovial ativam o complemento. A ativação do complemento leva à fagocitose dos cristais opsonizados por monócitos/macrófagos e liberação de fatores quimiotáticos, como C3a e C5a. Os fatores secretados pelos monócitos e outros fatores quimiotáticos estimulam o recrutamento dos neutrófilos, estabelecendo uma alça de retroalimentação positiva que envolve a liberação de IL-8 e de leucotrieno B_4 (*não indicados*). A combinação desses fatores constitui a resposta inflamatória típica da gota aguda. As intervenções farmacológicas consistem em inibir a resposta inflamatória ao inativar os monócitos e neutrófilos (glicocorticóides e colchicina) ou ao diminuir os níveis de mediadores inflamatórios liberados (glicocorticóides e AINE).

CLASSES E AGENTES FARMACOLÓGICOS

Existem duas estratégias principais para o tratamento da gota: (1) manejo das crises agudas de artrite gotosa; e (2) manejo a longo prazo da gota crônica. Embora alguns dos mesmos fármacos sejam utilizados no tratamento da gota tanto aguda quanto crônica, os objetivos do tratamento diferem nos dois casos. O tratamento da gota aguda tem por objetivo controlar a dor e utiliza fármacos que limitam a inflamação articular. Por outro lado, o tratamento da doença crônica tem por objetivo modificar o metabolismo das purinas para obter concentrações plasmáticas normais de urato. Por conseguinte, os agentes farmacológicos utilizados no tratamento da gota crônica modificam a produção aumentada de urato ou a depuração renal diminuída de urato.

MANEJO DA GOTA AGUDA: SUPRESSORES DO RECRUTAMENTO E DA ATIVAÇÃO DOS LEUCÓCITOS

Agentes Antiinflamatórios Não-Esteróides (AINE)

Os metabólitos do ácido araquidônico desempenham um importante papel na resposta inflamatória aos cristais de urato na articulação. Os AINE inibem a ciclooxigenase (COX) e, portanto, inibem a síntese de prostaglandinas e de tromboxanos (ver Cap. 41). Esses fármacos foram efetivos para a maioria das crises agudas de gota do Sr. J; com efeito, a sua dor respondeu de modo satisfatório ao ibuprofeno. Clinicamente, a **indometacina** é um dos AINE utilizados com mais freqüência no tratamento das crises agudas de gota. A escolha de um AINE ou da colchicina (ver discussão adiante) para o tratamento da gota aguda baseia-se, em geral, no perfil de efeitos adversos. Os efeitos adversos graves dos AINE consistem em sangramento, retenção de sal e de água e insuficiência renal. Os inibidores seletivos da COX-2 são potencialmente úteis para o controle das crises agudas de gota, visto que podem diminuir o risco de sangramento gastrintestinal, embora a preocupação quanto a seus efeitos cardiovasculares adversos limite o seu uso a longo prazo.

Colchicina

A **colchicina** liga-se à tubulina, inibindo a sua polimerização e impedindo a formação de microtúbulos. A colchicina inibe a divisão celular, visto que os microtúbulos são essenciais para o alinhamento e a separação dos cromossomos durante a mitose (ver Cap. 37). Os microtúbulos também são essenciais no trânsito intracelular. Na articulação agudamente inflamada, a colchicina limita a resposta inflamatória ao inibir a ativação dos neutrófilos. Os mecanismos de inibição dos neutrófilos incluem: (1) diminuição do trânsito de partículas fagocitadas para os lisossomos; (2) liberação diminuída de fatores quimiotáticos; (3) diminuição da motilidade e adesão dos neutrófilos; e (4) diminuição da fosforilação da tirosina das proteínas dos neutrófilos, com conseqüente diminuição na síntese de leucotrieno B_4. A colchicina também pode ser administrada em baixas doses como tratamento profilático da gota crônica, a fim de inibir a ocorrência de crises agudas. Com freqüência, fármacos que alteram a homeostasia do urato são inicialmente co-administrados com a colchicina para evitar a precipitação de uma crise aguda de artrite gotosa (ver discussão adiante).

A colchicina provoca vários efeitos adversos importantes. Esse fármaco inibe a renovação das células epiteliais no trato gastrintestinal, e a diarréia constitui uma complicação comum da administração de doses moderadas ou altas. A colchicina é um agente mielossupressor, particularmente quando administrada em altas doses ou em associação com outros agentes mielossupressores, como o ganciclovir ou a azatioprina. A colchicina sofre extensa recirculação êntero-hepática, e a sua secreção na bile é mediada pela proteína hepática de resistência a múltiplos fármacos (MDR). A exposição repetida do trato gastrintestinal à colchicina provavelmente explica a ocorrência de diarréia como efeito adverso comum desse fármaco. Os fármacos que inibem a proteína de MDR hepática, como a ciclosporina e o verapamil, podem aumentar significativamente a fração de uma dose de colchicina liberada na circulação sistêmica (Fig. 47.3). Através desse mecanismo, esses fármacos podem causar toxicidade sistêmica da colchicina, que pode não ser acompanhada de diarréia, devido à exposição diminuída do trato gastrintestinal à colchicina. Por conseguinte, a dose de colchicina deve ser reduzida quando administrada concomitantemente com qualquer outro fármaco capaz de inibir a atividade da proteína MDR.

Glicocorticóides

Os glicocorticóides exercem poderosos efeitos antiinflamatórios e imunossupressores (ver Cap. 27). Os glicocorticóides inibem numerosas etapas da resposta inflamatória durante o ataque agudo de gota. Em virtude de seus efeitos adversos disseminados quando administrados sistemicamente, os glicocorticóides são utilizados no tratamento da gota poliarticular aguda, ou quando existem contra-indicações, como a presença de insuficiência renal, para outros tratamentos efetivos. Quando uma crise aguda de gota acomete uma única articulação e não responde aos AINE nem à colchicina, preparações de depósito de prednisolona ou de outro glicocorticóide podem ser injetadas diretamente no local de inflamação.

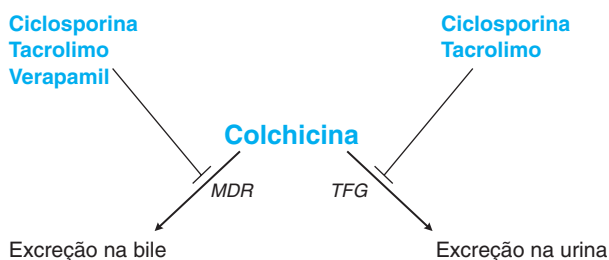



Fig. 47.3 Interações medicamentosas importantes envolvendo a colchicina. A ciclosporina e o tacrolimo (agentes imunossupressores que são freqüentemente prescritos após transplante de órgãos) e o verapamil (um bloqueador dos canais de Ca^{2+} utilizado no tratamento da hipertensão e de algumas arritmias cardíacas) inibem a atividade da proteína de resistência a múltiplos fármacos (MDR) responsável pela excreção hepática de colchicina. A ciclosporina e o tacrolimo também são nefrotóxicos e atuam reduzindo a taxa de filtração glomerular (TFG); esse efeito colateral pode comprometer a excreção renal da colchicina. Por conseguinte, a co-administração de colchicina com ciclosporina, tacrolimo ou verapamil pode resultar em níveis plasmáticos tóxicos de colchicina em doses normalmente terapêuticas.

Fig. 47.4 Mecanismo de ação do alopurinol. O alopurinol é um análogo estrutural da hipoxantina (*a sua semelhança está indicada em azul*). A oxidação do alopurinol produz o oxipurinol, um inibidor não-competitivo da xantina oxidase. (Em baixas doses, o alopurinol é um inibidor competitivo da xantina oxidase.) A inibição da xantina oxidase diminui a produção de ácido úrico ao inibir duas etapas na sua síntese. Os níveis plasmáticos elevados de xantina e de hipoxantina são tolerados, uma vez que esses metabólitos são mais solúveis do que o ácido úrico.

MANEJO DA GOTA CRÔNICA: AGENTES QUE REDUZEM A CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE URATO

Agentes que Diminuem a Síntese de Ácido Úrico

O **alopurinol** é um exemplo de fármaco planejado para inibir uma via bioquímica bem conhecida. O alopurinol é um análogo estrutural da xantina. Ao inibir a xantina oxidase, o alopurinol diminui a concentração de ácido úrico no sangue (Fig. 47.4). Em virtude de sua estreita semelhança estrutural com a xantina, o alopurinol também atua como substrato da xantina oxidase. A forma oxidada do alopurinol, conhecida como **oxopurinol**, inibe a xantina oxidase, impedindo a interconversão do molibdênio no sítio ativo da enzima entre os estados de oxidação +4 e +6, "congelando" essencialmente a enzima. Convém lembrar que a xantina oxidase é importante em duas etapas seqüenciais na degradação das purinas — a oxidação da hipoxantina a xantina e a oxidação da xantina a ácido úrico. Por conseguinte, a inibição da xantina oxidase resulta em aumento dos níveis plasmáticos de hipoxantina e xantina (ver Fig. 47.1). Ao contrário do ácido úrico, a hipoxantina e a xantina são moderadamente solúveis no sangue e podem ser filtradas pelo rim, sem deposição de cristais.

O alopurinol é utilizado no tratamento da gota crônica, particularmente nos casos provocados pela degradação aumentada de purinas. Não deve ser administrado durante um episódio agudo de gota, visto que a ruptura da homeostasia do urato pode agravar potencialmente ou precipitar crises agudas de artrite gotosa. Por conseguinte, *um AINE ou a colchicina são freqüentemente co-administrados durante os primeiros 4 a 6 meses de tratamento com alopurinol para reduzir a probabilidade de precipitar um ataque agudo de gota*. Esta foi a preocupação que levou o médico do Sr. J a co-administrar colchicina durante as primeiras semanas de tratamento com alopurinol.

Como o alopurinol inibe a degradação das purinas, é preciso ter cautela quando o paciente está fazendo uso de outros análogos das purinas. Por exemplo, a azatioprina e a sua forma ativa, a 6-mercaptopurina (ver Cap. 37), são agentes antineoplásicos e imunossupressores que contêm uma estrutura de purina, e a 6-mercaptopurina é metabolizada pela xantina oxidase (Fig. 47.5). A inibição da xantina oxidase pelo alopurinol pode resultar em níveis tóxicos de mercaptopurina ou azatioprina co-administradas, devido à degradação diminuída desses dois últimos fármacos. Por conseguinte, é necessário reduzir a dose de mercaptopurina ou de azatioprina em cerca de 75% quando o alopurinol é co-administrado. Em alguns casos, outra opção é substituir a azatioprina por um agente imunossupressor não-purínico, como o ácido micofenólico (ver Cap. 44).

Embora o alopurinol seja, em geral, bem tolerado, deve-se considerar a possibilidade de vários efeitos adversos importantes quando esse agente é prescrito. Em uma pequena porcentagem de pacientes em uso de alopurinol, pode-se verificar o desen-

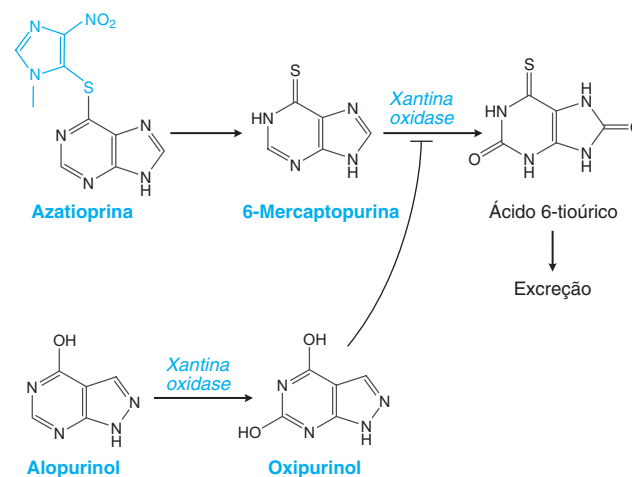



Fig. 47.5 Interação entre a 6-mercaptopurina e o alopurinol. A 6-mercaptopurina e a azatioprina (um pró-fármaco) são metabolizadas e eliminadas do organismo através das mesmas vias empregadas por outras purinas. O alopurinol e seu metabólito, o oxipurinol, inibem a xantina oxidase, inibindo, assim, a degradação da 6-mercaptopurina. A degradação diminuída produz elevação dos níveis plasmáticos de 6-mercaptopurina. Quando a 6-mercaptopurina e o alopurinol são co-administrados (por exemplo, na quimioterapia do câncer), é necessário reduzir consideravelmente a dose de 6-mercaptopurina.

volvimento de uma reação de hipersensibilidade caracterizada por exantema que, em casos raros, pode evoluir para a síndrome de Stevens-Johnson. Por esse motivo, todos os pacientes que apresentam reação cutânea ao alopurinol devem interromper o uso desse fármaco. Raramente, o alopurinol também pode causar leucopenia, eosinofilia e/ou necrose hepática.

O **febuxostate**, uma pequena molécula não-purínica que atua como inibidor da xantina oxidase, também está sendo avaliado para o tratamento da gota crônica. Em um estudo clínico de grande porte, o febuxostate foi tão efetivo quanto o alopurinol na prevenção de exacerbações recorrentes de gota. Ao contrário do alopurinol, o febuxostate sofre extenso metabolismo hepático, e pode não ser necessário efetuar um ajuste da dose na presença de insuficiência renal. São necessários estudos adicionais para definir o perfil de efeitos adversos do febuxostate.

Agentes que Aumentam a Excreção de Ácido Úrico

Como o rim reabsorve uma quantidade considerável de ácido úrico filtrado, o uso de um agente farmacológico capaz de bloquear a reabsorção tubular irá aumentar a excreção de ácido úrico. Esses fármacos são denominados **agentes uricosúricos**.

O **probenecid** foi um dos primeiros fármacos utilizados para aumentar a excreção de urato. Trata-se de um inibidor do trocador de ânions de localização basolateral no túbulo proximal. A ação desse trocador consiste em aumentar a secreção de numerosos ânions, incluindo fármacos. Entretanto, os estudos realizados também indicam que o trocador de ânions do túbulo proximal medeia a *reabsorção* de uratos. O mecanismo não é conhecido; a reabsorção de urato pode estar acoplada com a secreção de outros ânions. Por conseguinte, embora a inibição do trocador de ânions aumente a concentração plasmática de numerosos ânions orgânicos e fármacos, como penicilina, essa inibição *diminui* a concentração plasmática de urato ao reduzir a sua reabsorção.

Nos pacientes com gota, o probenecid mostra-se útil no tratamento da hiperuricemia crônica. O probenecid desvia o equilíbrio entre a excreção renal e a formação endógena de urato, com conseqüente redução dos níveis plasmáticos de urato, dissolução dos cristais de urato e reversão da deposição de cristais nas articulações sinoviais. Todavia, o aumento da excreção renal de urato pode predispor à formação de cálculos de urato no rim ou no ureter. Essa complicação pode ser evitada tornando a urina menos ácida, geralmente pela co-administração de citrato de cálcio oral ou bicarbonato de sódio: o ácido úrico tem uma pKa de 5,6 e permanece predominantemente na forma neutra mais solúvel se o pH da urina for superior a 6,0. Como o probenecid inibe a secreção da maioria dos ânions, é necessário reduzir a dose de outros fármacos excretados por essa via quando se administra probenecid concomitantemente. A aspirina em baixas doses pode antagonizar a ação do probenecid, e o mecanismo desse antagonismo permanece desconhecido.

A **sulfimpirazona** é um agente uricosúrico que atua através do mesmo mecanismo utilizado pelo probenecid. É mais potente do que este último e mostra-se efetiva na insuficiência renal leve a moderada. Além de atuar como agente uricosúrico, a sulfimpirazona possui efeitos antiplaquetários; por conseguinte, deve ser utilizada com cautela em pacientes em uso de outros agentes antiplaquetários ou anticoagulantes. Em uma porcentagem significativa de pacientes tratados com sulfimpirazona, ocorre toxicidade hematológica — um efeito adverso que limitou o uso disseminado desse fármaco.

A **benzbromarona** é um agente uricosúrico cujo mecanismo de ação se assemelha aos do probenecid e da sulfimpirazona. A benzbromarona possui maior eficácia uricosúrica do que o probenecid e a sulfimpirazona, particularmente em pacientes com comprometimento da função renal. Todavia, a incidência freqüente de hepatotoxicidade limitou o uso disseminado desse fármaco. A benzbromarona não foi aprovada para uso nos Estados Unidos, porém está disponível na Europa.

A **losartana** é um antagonista do receptor de angiotensina II (ver Cap. 21) que possui efeito uricosúrico modesto. A losartana pode constituir uma escolha terapêutica lógica para pacientes com hipertensão e gota concomitantes, embora nenhum estudo controlado tenha sido conduzido para comprovar que a losartana diminui a incidência de ataques gotosos agudos.

Agentes que Intensificam o Metabolismo do Ácido Úrico

A maioria dos mamíferos, com exceção dos seres humanos, expressa a enzima uricase. Essa enzima oxida o ácido úrico a alantoína, um composto que é facilmente excretado pelos rins. Na quimioterapia do câncer, a rápida lise das células tumorais pode liberar nucleotídios livres, aumentando acentuadamente os níveis plasmáticos de urato. Através desse mecanismo, a **síndrome de lise tumoral** pode resultar em lesão renal maciça. A **uricase** exógena pode ser co-administrada com a quimioterapia do câncer para obter uma rápida redução dos níveis plasmáticos de urato, evitando, assim, a ocorrência de lesão renal. O alopurinol também pode ser utilizado para impedir esse componente da síndrome de lise tumoral.

Na atualidade, a uricase está disponível na Europa como proteína purificada a partir do fungo *Aspergillus flavus*. Nos Estados Unidos, dispõe-se de uma versão recombinante da uricase do *Aspergillus*, a **rasburicase**. Uma pequena porcentagem de pacientes apresenta reações alérgicas à proteína estranha. Formulações pegiladas da uricase, que apresentam meia-vida plasmática mais longa, também estão em fase de pesquisa.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

A gota pode ser considerada como um distúrbio do metabolismo e da excreção das purinas. Um desequilíbrio entre a síntese e a excreção de urato leva ao desenvolvimento de hiperuricemia. Em alguns indivíduos, a hiperuricemia evolui para a gota. As intervenções terapêuticas agudas visam ao tratamento sintomático das crises gotosas; esses tratamentos interrompem as vias inflamatórias ao inibir a ativação dos neutrófilos e monócitos. Os tratamentos para a gota crônica diminuem os níveis plasmáticos de urato ao restabelecer o equilíbrio entre a síntese e a excreção de urato. O alopurinol inibe a síntese de urato; o probenecid aumenta a excreção renal de urato. Novos tratamentos estão em fase de desenvolvimento; por exemplo, o febuxostate está sendo estudado como possível alternativa ao alopurinol no tratamento da gota crônica. A uricase recombinante diminui rapidamente os níveis plasmáticos de urato através da conversão do ácido úrico em alantoína, impedindo, assim, as conseqüências renais adversas da síndrome de lise tumoral.

■ *Leituras Sugeridas*

Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005;353:2450–2461. (*Ensaio clínico em fase III que compara o febuxostate com o alopurinol.*)

Bomalaski JS, Clark MA. Serum uric acid-lowering therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:240–247. (*Revisão da elaboração e das indicações de uricase e pegilato de uricase.*)

Schlesinger N. Management of acute and chronic gouty arthritis. *Drugs* 2004;64:2399–2416. (*Manejo clínico das formas aguda e crônica da gota.*)

Resumo Farmacológico — Capítulo 47 Farmacologia Integrativa da Inflamação: Gota

Fármaco	Aplicações Clínicas	Efeitos Adversos *Graves* e Comuns	Contra-Indicações	Considerações Terapêuticas
SUPRESSORES DO RECRUTAMENTO E DA ATIVAÇÃO DOS LEUCÓCITOS ***Mecanismo — Interrompem as vias inflamatórias que provocam inflamação numa articulação gotosa; ver fármaco específico***				
Colchicina	Gota aguda Prevenção de crises recorrentes de gota	*Mielossupressão, neuromiopatia* Diarréia, náusea, dor abdominal	Doença cardíaca, gastrintestinal ou renal grave Insuficiência hepática Discrasias sangüíneas	A colchicina inibe a formação dos microtúbulos através de sua ligação a heterodímeros de tubulina; a inibição da montagem dos microtúbulos interrompe a motilidade celular e outros processos necessários para a reação inflamatória mediada pelos neutrófilos A administração concomitante de ciclosporina, tacrolimo ou verapamil pode aumentar os níveis plasmáticos de colchicina
Ibuprofeno **Indometacina**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 41			
Prednisona **Metilprednisolona**	Ver Resumo Farmacológico: Cap. 27			A metilprednisolona pode ser injetada numa articulação inflamada para o tratamento da gota aguda
INIBIDORES DA SÍNTESE DE ÁCIDO ÚRICO ***Mecanismo — Inibem a xantina oxidase, a enzima que converte a hipoxantina e a xantina em ácido úrico; os níveis diminuídos de ácido úrico resultam em menor formação de cristais de urato***				
Alopurinol **Oxipurinol**	Prevenção de crises recorrentes de gota Hiperuricemia relacionada com o câncer Cálculo renal de cálcio e ácido úrico	*Agranulocitose, anemia aplásica, insuficiência renal, necrose hepática, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica* Prurido, exantema, distúrbio gastrintestinal	Hemocromatose idiopática	O alopurinol é um inibidor e substrato da xantina oxidase; o produto de oxidação do alopurinol (oxipurinol) também inibe a xantina oxidase O oxipurinol está disponível numa base para uso compassivo Ambos os fármacos aumentam os níveis de azatioprina, 6-MP A amoxicilina, a ampicilina e os diuréticos tiazídicos podem aumentar o risco de exantema intenso
Febuxostate	Em fase de investigação			Pequena molécula não-purínica inibidora da xantina oxidase
AGENTES QUE AUMENTAM A EXCREÇÃO DE ÁCIDO ÚRICO ***Mecanismo — Ver fármaco específico***				
Sulfimpirazona **Probenecid**	Prevenção dos ataques recorrentes de gota	*Leucopenia, trombocitopenia, broncoconstrição em pacientes com asma, anemia aplásica (probenecid), necrose hepática (probenecid), anafilaxia (probenecid)* Distúrbio gastrintestinal	Crise aguda de gota Discrasias sangüíneas Crianças com menos de 2 anos de idade Co-administração de salicilatos Cálculos renais de ácido úrico	A sulfimpirazona e o probenecid inibem o trocador de ânions basolateral dos túbulos renais, resultando em aumento da excreção de ácido úrico A sulfimpirazona e o probenecid aumentam os níveis de penicilina e de outros compostos aniônicos; além disso, podem aumentar os níveis de nitrofurantoína A benzbromarona é um agente uricosúrico mais potente disponível na Europa O probenecid aumenta os níveis séricos de metotrexato
Losartana	Hipertensão Prevenção das crises recorrentes de gota	*Angioedema, rabdomiólise, trombocitopenia* Anemia, fadiga, dor lombar, hipoglicemia	Gravidez	A losartana é um antagonista dos receptores de angiotensina II, com efeito uricosúrico modesto
AGENTES QUE INTENSIFICAM O METABOLISMO DO ÁCIDO ÚRICO ***Mecanismo — Enzima que converte o urato pouco solúvel em alantoína mais solúvel***				
Rasburicase	Síndrome de lise tumoral	*Hemólise, metemoglobinemia, neutropenia, angústia respiratória, sepse* Exantema, distúrbio gastrintestinal, febre	Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) Sensibilidade conhecida ao *Aspergillus*	A rasburicase é uma forma recombinante da uricase do *Aspergillus*, que converte o urato pouco solúvel em alantoína mais solúvel As formulações pegiladas com meia-vida mais longa estão em fase de pesquisa

VII

Fundamentos do Desenvolvimento e da Regulamentação de Fármacos

48

Descoberta e Desenvolvimento Pré-Clínico dos Fármacos

John L. Vahle e Armen H. Tashjian, Jr.

Introdução
Caso
O Processo de Descoberta do Fármaco
Planejamento de Fármacos Centrado no Composto
Compostos Naturais e Sintéticos
Análogos de Ligantes Naturais
Planejamento de Fármacos Centrado no Alvo
Ensaio de Alto Desempenho (*High-Throughput Screening*)
Química Combinatória
Planejamento de Fármacos Baseado na Estrutura
Otimização do Protótipo
Fases do Desenvolvimento do Fármaco
Disciplinas Primordiais na Descoberta e no Desenvolvimento de Fármacos
Química da Descoberta
Biologia da Descoberta: Ensaios Bioquímicos, Ensaios Celulares e Modelos Animais
Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção (ADME)
Toxicologia
Química do Desenvolvimento: Síntese Química, Transposição de Escala e Produção
Formulação
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Na última década, a Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos aprovou cerca de 200 novos fármacos e princípios biológicos. Esses "novos fármacos" incluem aproximadamente 125 "novas estruturas moleculares", que são substâncias ativas que nunca tinham sido aprovadas para uso terapêutico. Muitos desses fármacos permitiram o tratamento de doenças antes intratáveis. Outros ampliaram as opções de tratamento porque são mais eficazes e/ou menos tóxicos do que os fármacos disponíveis antes. Na luta contra doenças infecciosas, por exemplo, indústrias farmacêuticas e de biotecnologia, laboratórios de universidades e outros continuam a desenvolver novos agentes para combater doenças que se tornaram resistentes aos tratamentos existentes. Com as novas tecnologias, os modelos animais submetidos a nocaute genético e as informações do projeto genoma humano, prevê-se que novas e importantes classes de fármacos serão descobertas nas próximas décadas.

O desenvolvimento de um novo fármaco é difícil e dispendioso. Pouquíssimas moléculas que chegam à fase de desenvolvimento são finalmente aprovadas como fármacos: de 10.000 compostos considerados promissores nos resultados dos ensaios iniciais, menos de 10 repetem a ação nos ensaios clínicos e apenas 2 são, por fim, aprovados. Além disso, os custos associados à descoberta e ao desenvolvimento de um novo fármaco podem variar de 0,8 a 1,7 bilhão de dólares. Embora a criação de novos fármacos seja um empreendimento arriscado, os fármacos bem-sucedidos podem ser muito lucrativos para os que estejam dispostos a correr os riscos. Os fármacos de maior sucesso comercial, como a **atorvastatina**, têm vendas anuais acima de 12 bilhões de dólares.

Recentemente, tem-se dado mais atenção à incapacidade da comunidade pesquisadora biomédica de produzir terapias inovadoras. Os desafios associados à descoberta e ao desenvolvimento de fármacos foram destacados (junto com possíveis soluções) no relatório Critical Path Initiatives de 2004 da FDA (ver Leituras Sugeridas). Esse relatório apontou que o orçamento do National Institutes of Health (NIH) e os gastos com pesquisa e desenvolvimento das indústrias farmacêuticas quase duplicaram no período de 10 anos contado a partir de 1993. No entanto, o maior investimento não aumentou a velocidade de desenvolvimento de novos medicamentos, o que é evidenciado por uma diminuição da apresentação de fármacos e princípios biológicos à FDA. Embora tenham sido oferecidas várias soluções possíveis para resolver essa questão, é importante notar que um relatório conjunto da FDA e da Association of American Medical Colleges destacou o papel fundamental dos cientistas médicos no aumento da efetividade da descoberta e do desenvolvimento de fármacos.

Este capítulo descreve as fases da descoberta e do desenvolvimento de fármacos e as especialidades científicas envolvidas nessas fases. A **descoberta de um fármaco** vai desde a identificação de um possível alvo terapêutico até a seleção de uma única molécula para teste em seres humanos. O **desenvolvimento de um fármaco** geralmente é definido como o período que vai dos estudos pré-clínicos que respaldam os ensaios clí-

nicos iniciais até a aprovação do fármaco pelo órgão regulador. O processo de descoberta e desenvolvimento de um fármaco é complexo e requer a colaboração de muitas especialidades científicas diferentes.

Caso

Em 1987, pesquisadores do Laboratório Abbott decidiram usar a protease do vírus da imunodeficiência humana (HIV) como alvo na busca de um novo tratamento antiviral. A protease foi escolhida porque é essencial para a multiplicação do HIV e porque tem uma especificidade incomum para o substrato (ver Cap. 36). Como o substrato natural da enzima contém uma ligação fenilalanina-prolina, um local de clivagem raro nas proteases de mamíferos, os pesquisadores ponderaram que um fármaco que inibisse a protease do HIV teria relativamente poucos efeitos adversos.

Em 1989, cristalógrafos do Laboratório Merck anunciaram que tinham desvendado a estrutura cristalina da protease do HIV. Com base na estrutura recém-descoberta, os pesquisadores então sabiam que a protease viral era um dímero simétrico com duas subunidades idênticas (Fig. 48.1; ver também Fig. 36.9 e Boxe 36.3). Usando um modelo molecular, os pesquisadores do Laboratório Abbott produziram um análogo do substrato natural da enzima substituindo a prolina da seqüência natural por uma fenilalanina – esse análogo era uma molécula simétrica que continha aminoácidos idênticos em cada extremidade da estrutura. Também substituíram a ligação peptídica no centro da molécula por um grupo funcional que simulava o estado de transição da reação enzimática, mas era resistente à clivagem pela protease. Embora essa primeira molécula fosse um inibidor fraco da protease viral, os pesquisadores usaram o conhecimento sobre a estrutura da enzima para acrescentar à molécula outros grupos funcionais que provavelmente aumentariam sua potência. O resultado foi um candidato a fármaco que se ligava à enzima com afinidade 10.000 vezes maior do que a primeira estrutura; no entanto, esse candidato tinha características farmacocinéticas insatisfatórias.

Os químicos continuaram a substituir os grupos funcionais do candidato a fármaco até que foi criado o **ritonavir**, uma molécula altamente potente com propriedades farmacocinéticas aceitáveis. Por acaso, estudos feitos com o ritonavir em cultura de tecido mostraram que ele inibia uma enzima do citocromo P450 associada ao metabolismo de outros candidatos a inibidor da protease.

Fig. 48.1 Estrutura cristalina da protease do HIV-1 ligada ao ritonavir. A estrutura da protease do HIV apresenta-se na forma de uma fita, e o ritonavir (*modelo de preenchimento de espaço azul*) ocupa o sítio ativo. O eixo rotacional de simetria da enzima é evidente; ele foi a base para o planejamento do fármaco. Utilizando a estrutura cristalina da protease do HIV, os pesquisadores puderam aperfeiçoar a estrutura do inibidor para atingir um K_i menor que 5 nM (ver também Fig. 36.9).

Em 1996, cerca de 9 anos após o início das pesquisas, a FDA aprovou a comercialização do ritonavir. Em 2000, com base em estudos farmacocinéticos e clínicos que mostravam que o ritonavir aumenta a biodisponibilidade de um segundo inibidor da protease, o **lopinavir**, a FDA aprovou a comercialização da combinação de ritonavir e lopinavir.

QUESTÕES

- **1.** Que métodos os pesquisadores podem usar para "descobrir" novos fármacos como o ritonavir?
- **2.** Como as informações estruturais sobre um alvo molecular podem auxiliar o processo de descoberta de um fármaco?
- **3.** Como os pesquisadores avaliam os candidatos a fármacos?
- **4.** Como as investigações do desenvolvimento de fármacos ajudam a esclarecer prováveis características terapêuticas de um candidato a fármaco, como sua farmacocinética e toxicidade?

O PROCESSO DE DESCOBERTA DO FÁRMACO

O termo **descoberta de um fármaco** refere-se ao processo pelo qual laboratórios farmacêuticos, de biotecnologia, acadêmicos e governamentais identificam ou analisam substâncias para encontrar agentes terapêuticos potencialmente ativos. A triagem consiste em testar muitas substâncias em ensaios relevantes para a doença em questão: um composto aprovado nessa triagem é chamado de **composto ativo** (*hit*). Se a substância ou seus derivados estruturais ainda se mostrarem promissores após caracterização biológica e química adicional, passa a ser um **protótipo** (*lead*). A situação ideal é que a descoberta de fármacos tenha excelente relação custo-benefício, produzindo candidatos a compostos ativos com alta probabilidade de conversão em protótipos e, por fim, em fármacos bem-sucedidos (Fig. 48.2).

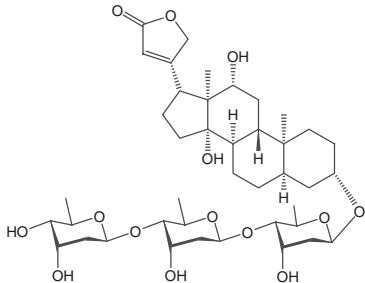
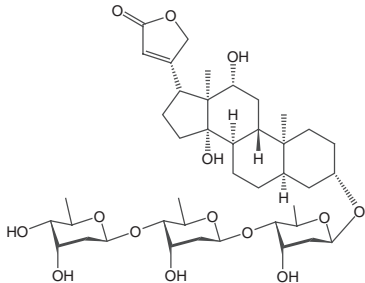
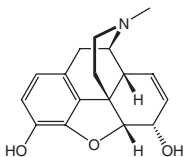
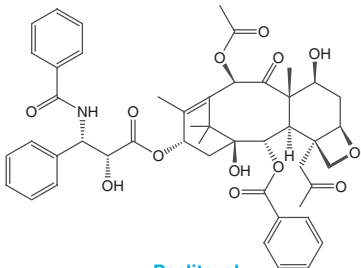
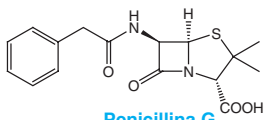
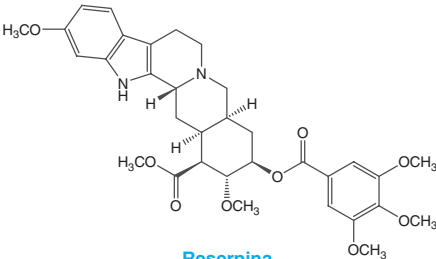
Existem duas estratégias básicas para identificar os compostos ativos *in vitro* (*hits*). Na conduta **centrada no composto**, um composto é identificado por um dos vários métodos (descritos adiante) e seu perfil biológico é explorado. Se o composto exibir atividade farmacológica desejável, é aperfeiçoado e desenvolvido ainda mais. Na conduta **centrada no alvo**, que é a mais comum atualmente, identifica-se primeiro o suposto alvo do fármaco. O alvo em potencial pode ser um receptor supostamente associado ao processo de uma doença, uma enzima estratégica ou outra molécula que tenha importância biológica no curso da doença. Uma vez identificado o alvo, os pesquisadores buscam substâncias que interajam com ele, seja como agonistas, antagonistas ou moduladores. A busca pode ser sistemática, usando como ponto de partida informações sobre a estrutura do alvo, ou pode ser uma **conduta aleatória** (*shotgun approach*), na qual todos os compostos de uma grande coleção de substâncias, sintetizadas por **química combinatória**, são testados em um ensaio automatizado de alta velocidade. Após ser identificado por uma dessas estratégias, o composto ativo (*hit*) é freqüentemente modificado com a ajuda do conhecimento específico sobre seu alvo. Por exemplo, esse conhecimento pode ser usado para planejar um ensaio de alto desempenho que avaliará a atividade biológica dos compostos criados por modificações químicas do composto ativo original.

Fig. 48.2 Seqüência de fases de descoberta e desenvolvimento de fármacos. Os pontos importantes a notar são a seqüência geral de atividades e a considerável superposição de funções com o tempo. No processo há elevada interação entre várias disciplinas na tentativa de obter a molécula que tenha a maior eficácia, menos efeitos adversos e maior segurança. As fases de ensaio clínico e aprovação pelo órgão regulamentador são descritas no Cap. 49. Todo o processo, desde o análogo ativo até a aprovação do fármaco, pode demorar 8 a 12 anos e custar mais de 1 bilhão de dólares. IND, *investigational new drug application* (pedido de registro de novo fármaco em investigação); NDA, *new drug application* (pedido de registro de novo fármaco); ADME, absorção, distribuição, metabolismo, excreção; BPL, boas práticas de laboratório.

PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS CENTRADO NO COMPOSTO

Compostos Naturais e Sintéticos

Tradicionalmente, os fármacos eram descobertos por meio de uma conduta centrada no composto. Muitos dos primeiros fármacos descobertos eram **produtos naturais** isolados de plantas, fungos ou outros organismos. Muitas vezes, as descobertas eram acidentais. Por exemplo, a **penicilina** (ver Cap. 33) foi descoberta quando Alexander Fleming observou que esporos do fungo contaminante *Penicillium notatum* inibiram o crescimento bacteriano em uma placa de Petri. Outros produtos naturais que se transformaram em fármacos bem-sucedidos incluem o **paclitaxel**, um quimioterápico derivado da árvore teixo do Pacífico; a **morfina**, um analgésico opióide obtido da papoula; a **estreptoquinase**, um agente trombolítico obtido das bactérias estreptocócicas, e a **ciclosporina**, um imunossupressor derivado de um fungo. O Quadro 48.1 lista diversos fármacos derivados de produtos naturais.

Existem várias vantagens em avaliar produtos naturais como fontes de possíveis fármacos. Em primeiro lugar, a probabilidade de atividade biológica dos produtos naturais é razoável. Depois, pode ser mais fácil isolar um composto de sua fonte natural do que sintetizar um composto novo, sobretudo se a estrutura for complexa ou se exigir manipulações sintéticas difíceis. O **paclitaxel**, por exemplo, tem uma estrutura complexa contendo quatro anéis fundidos, um dos quais tem oito átomos de carbono. A síntese química do composto teve mais de 50 etapas até a conclusão e teve um rendimento total menor que 1%. Em terceiro lugar, pode ser viável usar o composto natural como ponto de partida para um aperfeiçoamento sintético, isto é, para criar um produto **semi-sintético**. É claro que os produtos naturais também têm desvantagens: muitas vezes é necessário grande esforço para isolar um produto natural, sem garantia de sucesso. Embora seja mais provável encontrar atividade biológica nos produtos naturais do que nos sintéticos, pode ser difícil prever qual seria o sistema de ensaio ideal para avaliar a função dessas moléculas. Mesmo que seja constatada atividade farmacológica, pode ser caro isolar e modificar um produto natural.

Atualmente, **compostos sintéticos** são usados com freqüência para pesquisa de novos fármacos. Os pesquisadores podem criar uma biblioteca contendo milhares de compostos com diferentes características estruturais, sob medida para um tipo específico de investigação: uma biblioteca poderia, por exemplo, ser formada por múltiplos compostos que tenham uma ligação fenilalanina-prolina ou que sejam prováveis agonistas ou antagonistas de uma classe específica de receptores.

Análogos de Ligantes Naturais

Outra conduta centrada no composto usa o ligante natural (freqüentemente um agonista) de um receptor como ponto de partida para o desenvolvimento do fármaco. Por exemplo, como a doença de Parkinson está associada à deficiência de

QUADRO 48.1 Exemplos de Produtos Naturais Usados como Fármacos, suas Fontes e Usos

FÁRMACO	USO CLÍNICO E CAPÍTULO DE REFERÊNCIA	FONTE
Ciclosporina	Imunossupressor (Cap. 44)	*Beauveria nivea* (fungo)
Digoxina	Antiarrítmico, inotrópico cardíaco (Caps. 18, 19, 24)	*Digitalis lanata* (dedaleira branca), *Digitalis purpurea* (dedaleira púrpura), muitas outras plantas
Morfina	Analgésico (Cap. 16)	*Papaver somniferum* (papoula)
Paclitaxel	Quimioterápico contra o câncer (Cap. 37)	*Taxus brevifolia* (teixo do Pacífico)
Penicillina G	Antibacteriano (Cap. 33)	*Penicillium chrysogenum* (fungo)
Reserpina	Anti-hipertensivo (Cap. 24)	*Rauwolfia serpentina* (planta)
Estreptoquinase	Trombolítico (Cap. 22)	Estreptococos beta-hemolíticos (bactérias)

As estruturas da estreptoquinase e da ciclosporina são complexas demais para serem incluídas neste quadro.

dopamina (ver Cap. 12), um dos primeiros tratamentos efetivos foi a administração de **levodopa (L-DOPA)**, um precursor metabólico da dopamina. A **insulina** foi desenvolvida da mesma forma; após se descobrir que os sinais e sintomas de diabetes eram causados por baixos níveis de insulina, foi administrada insulina exógena como tratamento efetivo.

O agonista natural de um receptor também pode servir como arcabouço, que é submetido a modificações químicas. Essas mudanças podem alterar a afinidade de ligação, o efeito fisiológico (como a conversão de um agonista em um antagonista; ver Cap. 1), a distribuição, o metabolismo ou a farmacocinética. Essa técnica foi empregada no desenvolvimento da **cimetidina** (ver Cap. 42), um antagonista do receptor H2. Os pesquisadores fizeram sucessivas modificações no arcabouço estrutural da histamina para sintetizar um antagonista com alta afinidade pelo receptor e toxicidade reduzida. Da mesma forma, agora se

usam insulinas modificadas com propriedades farmacocinéticas diferentes para tratar os pacientes com diabetes.

A probabilidade de sucesso da modificação de um agonista de molécula pequena é relativamente alta. Como o agonista natural tem atividade biológica, os derivados químicos daquele composto também tendem a apresentar atividade biológica. É claro que também pode haver problemas. A dopamina formada a partir da L-DOPA exógena pode ligar-se a receptores situados em áreas indesejáveis do encéfalo e causar alucinações. Além disso, muitas doenças não são mediadas pela interação de um agonista de molécula pequena e seu receptor. Muitos alvos para as moléculas de fármacos são canais iônicos ou proteínas que interagem com outras proteínas e, portanto, não são sensíveis a essa técnica de análogo do agonista.

PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS CENTRADO NO ALVO

Na conduta centrada no alvo para a descoberta de fármacos, os pesquisadores usam um alvo bioquímico ou molecular validado para pesquisa de compostos ativos. Essa ténica tem diversas vantagens. Primeira, se o alvo foi associado a um processo de doença, um composto ativo (*hit*) cuja interação com o alvo é bem-sucedida tem uma probabilidade relativamente alta de apresentar atividade farmacológica. Em segundo lugar, como o alvo é conhecido, pode ser mais fácil idealizar ensaios capazes de isolar o efeito do agente sobre o alvo. Isso ocorre principalmente nos processos patológicos complexos demais para serem observados em preparações de células ou tecidos. Por exemplo, embora possa ser difícil avaliar com rapidez o possível efeito de um fármaco no processo de aterosclerose, é relativamente fácil verificar se ele inibe uma enzima que faz parte da patogenia da aterosclerose, como a HMG-CoA redutase (ver Cap. 23). Com o avanço do conhecimento sobre a fisiopatologia das doenças, as condutas centradas no alvo para a descoberta de fármacos obtiveram cada vez mais êxito, e muitos novos fármacos foram descobertos usando métodos centrados no alvo. Os inibidores da protease do HIV, como o **ritonavir**, são exemplos notáveis de uma classe de fármacos descobertos usando uma conduta centrada no alvo. Em uma outra conduta, a dissecção da via biológica subjacente permitiu o desenvolvimento de macromoléculas, inclusive anticorpos, como novos fármacos para interromper a via (Boxe 48.1).

BOXE 48.1 Biologia e Terapêutica Macromolecular

As indústrias farmacêuticas e biotecnológicas estão se voltando cada vez mais para grandes moléculas, como **peptídios**, **peptidomiméticos**, **proteínas**, **oligonucleotídios anti-senso** e **anticorpos monoclonais**. As propriedades farmacológicas e a utilidade clínica dessas terapias são descritas no Cap. 53.

A conduta para a descoberta e o desenvolvimento dessas moléculas pode ser muito diferente da empregada com as moléculas pequenas. Considere, por exemplo, o desenvolvimento de agentes para o tratamento de doenças relacionadas à insuficiência ou ausência de um composto endógeno, como a **insulina** no diabetes, a **eritropoietina** na anemia, ou um fator da coagulação (**fator VIII** ou **fator IX**) em uma coagulopatia hereditária. Nessa situação, denominada *terapia de reposição*, não é necessário realizar análise extensa de um grande número de moléculas para verificar se é preciso modificar a molécula endógena. Portanto, esses agentes podem passar rapidamente às fases de desenvolvimento e teste em seres humanos.

Macromoléculas naturais ou modificadas são cada vez mais usadas, não apenas para substituir, mas também para modular processos fisiológicos, e macromoléculas criadas por engenharia genética, como anticorpos, estão sendo usadas no tratamento de doenças (Quadro 48.2). No caso de anticorpos, o processo de descoberta e desenvolvimento do fármaco pode incluir modificações que aumentam a afinidade ou a especificidade do anticorpo pelo alvo molecular desejado ou que "humanizam" o anticorpo para reduzir seu potencial imunogênico. Como em geral esses tipos de moléculas são administrados por via parenteral, a necessidade de selecionar propriedades farmacocinéticas aceitáveis é menor. Além disso, os necessários testes biológicos e de toxicidade em animais podem não ser tão extensos, porque o risco de toxicidade secundária (*off-target*) costuma ser menor com agentes biológicos. No entanto, a fabricação de um produto biológico pode ser mais difícil: os principais desafios são desenvolver um sistema capaz de produzir a macromolécula desejada em uma bactéria, fungo ou célula de mamífero e, depois, isolar o composto na forma pura em meio à grande mistura de produtos metabólicos que costumam resultar da síntese. A reprodução fiel dos procedimentos complexos associados à síntese e à purificação de macromoléculas torna o preparo de fármacos biológicos genéricos um grande desafio.

QUADRO 48.2 Exemplos de Terapias Macromoleculares

NOME	INDICAÇÃO	CATEGORIA MOLECULAR	ORIGEM
Eritropoietina	Anemia	Fator de crescimento	Bactérias (recombinante humana)
Estreptoquinase	Trombolítico	Proteína	Estreptococos
Heparina	Anticoagulante	Glicosaminoglicana	Suína ou bovina
Hormônio do crescimento humano	Retardo do crescimento	Hormônio	Bactérias (recombinante humana)
Hormônio paratireóideo	Osteoporose	Hormônio	Bactérias (recombinante humana)
Insulina	Diabetes	Hormônio	Bactérias (recombinante humana)
Soro antiofídico	Mordida de cobra	Anticorpo	Eqüino ou cultura celular
Trastuzumabe	Câncer	Anticorpo	Cultura de células de ovário de hamster chinês (anticorpo monoclonal humanizado)

Ensaio de Alto Desempenho (*High-Throughput Screening*)

A conduta centrada no alvo, mais simples, requer a rápida triagem de muitas moléculas usando um ensaio baseado no alvo do fármaco. O **ensaio de alto desempenho** usa análise baseada no alvo e automação robótica para testar milhares de compostos em poucos dias.

Existem dois aspectos fundamentais nessa conduta. Primeiro, deve haver uma grande coleção de compostos para triagem. Em segundo lugar, deve ser desenvolvido um ensaio eficaz que permita a rápida identificação de compostos ativos verdadeiros. O ensaio pode ser simples, como a determinação da afinidade de ligação dos candidatos a um receptor (ver Cap. 2), ou mais sofisticado, empregando manipulações bioquímicas ou celulares complexas. Em seguida, a biblioteca é submetida ao ensaio e qualquer composto com sinal positivo é examinado mais detalhadamente. Um ensaio realizado em microplaca de 96 ou 384 microcavidades permite a análise simultânea de muitos compostos. Além disso, após a criação de uma biblioteca de compostos, essa mesma biblioteca pode ser usada em muitos ensaios diferentes. A qualidade dos resultados depende da qualidade do ensaio e dos compostos na biblioteca; sendo assim, um ensaio mal elaborado ou uma biblioteca limitada podem resultar em falsos compostos ativos ou na negligência de candidatos viáveis. Na prática, como o ensaio de alto desempenho incentiva análises rápidas, resultados falso-positivos e falso-negativos não são raros. Mesmo quando se encontra um composto ativo (*hit*) verdadeiro, é provável que seja necessário aperfeiçoá-lo para aumentar a afinidade de ligação ou para modificar suas propriedades farmacológicas (especificidade, solubilidade, estabilidade, cinética, etc.); esse processo é chamado de **"desenvolvimento composto ativo–protótipo"** (***hit-to-lead development***).

Química Combinatória

Um aperfeiçoamento importante do processo de ensaio de alto desempenho foi a introdução da **química combinatória**. Em uma estratégia análoga à usada pela natureza para criar uma grande variedade de proteínas a partir de um número relativamente pequeno de aminoácidos (cerca de 20), a química combinatória usa um número relativamente pequeno de moléculas precursoras para criar um grande número de compostos. Os pesquisadores não estão limitados às substâncias naturais; em vez disso, geralmente usam um conjunto de precursores que têm grupos funcionais comuns e cadeias laterais divergentes. Por exemplo, um pesquisador que inicia com três conjuntos de 30 moléculas precursoras pode criar 27.000 (30 × 30 × 30) diferentes compostos em duas etapas de síntese (Fig. 48.3). Em teoria, seria possível criar cada composto individual em sua própria microcavidade de reação, mas na prática é mais fácil sintetizar as moléculas sobre um suporte sólido como uma esfera (*bead*) de poliestireno. Em uma **síntese paralela**, as esferas são divididas, de modo que milhares reajam juntas e, depois, sucessivamente recombinadas e divididas para sofrerem reações sucessivas. Essa estratégia reduz muito o número de reações na síntese (30 em lugar de 27.000 de cada vez, no exemplo anterior). No entanto, o desafio é separar as esferas para saber que substância foi sintetizada em cada uma. Os pesquisadores resolveram esse problema **etiquetando** cada uma com um código químico exclusivo, como uma seqüência de ribonucleotídio, durante cada reação. Para identificar uma esfera que tenha um composto ativo (*hit*) bem-sucedido, a etiqueta

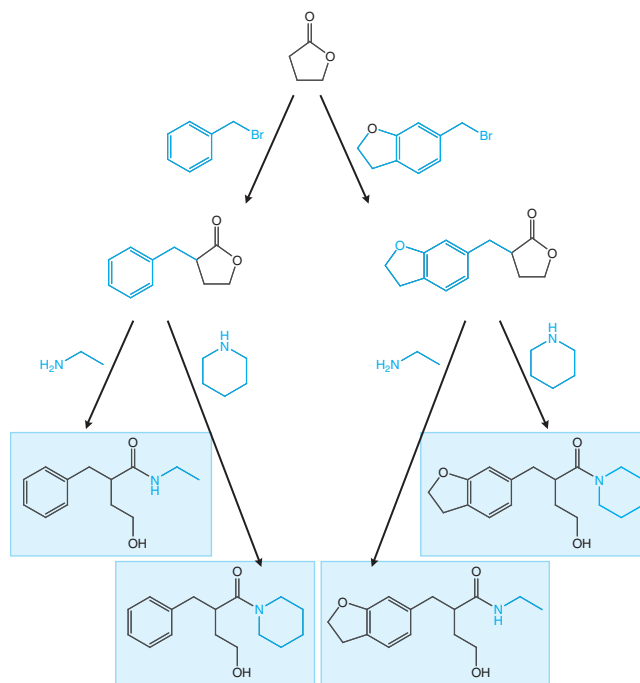



Fig. 48.3 Diversidade através da química combinatória. A química combinatória usa substratos simples para produzir uma complexa biblioteca de compostos. Neste exemplo, o esqueleto funcionalizado (*preto*) tem múltiplos sítios de fixação. Dois monômeros (*azuis*) combinam-se ao esqueleto funcionalizado para produzir diversos produtos. Neste exemplo, dois grupos laterais diferentes para cada um dos monômeros formam quatro (2^2) produtos possíveis. As quimiotecas combinatórias usam vários substratos, cada um deles com 20 ou mais grupos laterais diferentes, e podem produzir milhares de moléculas complexas utilizando a mesma química básica.

é clivada, amplificada por métodos padrões e seqüenciada. O código, então, revela a que reações a esfera foi exposta e, conseqüentemente, a identidade do composto bem-sucedido. Grandes quimiotecas podem ser sintetizadas dessa forma e, depois, submetidas a ensaios de alto desempenho para análise da atividade, às vezes com os compostos ainda ligados às esferas. O uso da química combinatória e do ensaio de alto desempenho é denominado **conduta aleatória** (*shotgun approach*), porque os pesquisadores testam às cegas uma grande variedade de compostos contra um único alvo. Essa conduta também pode ser modificada para pesquisa de um resultado específico utilizando **"bibliotecas tendenciosas"** para diferentes tipos de alvos. Por exemplo, os pesquisadores sintetizaram grandes bibliotecas de compostos com maior tendência a interagir com receptores acoplados à proteína G, enzimas proteolíticas, cinases ou canais iônicos, de acordo com as características estruturais de cada classe de alvo.

Planejamento de Fármacos Baseado na Estrutura

Outra conduta centrada no alvo é chamada de **planejamento de fármacos baseado na estrutura** ou **planejamento racional de fármacos**. Nessa conduta, um candidato a fármaco é descoberto usando a estrutura tridimensional do alvo determinada por meio de **ressonância magnética nuclear** (RMN) ou **cristalografia de raios X**. Teoricamente, os pesquisadores poderiam identificar o sítio ativo na estrutura do alvo, usar algoritmos de modelagem para estudar o formato do sítio ativo e criar a molécula de um candidato a fármaco que se adapte ao sítio ativo. Na maioria das vezes, porém, o alvo é co-cristalizado com um análogo do

substrato ou ligante do receptor (agonista ou antagonista) para identificar a estrutura do sítio ativo. Em seguida, a estrutura do análogo é modificada para aumentar a afinidade da molécula, como foi feito no caso do ritonavir (ver o caso no início deste capítulo). Outra opção é o aperfeiçoamento da estrutura de um novo composto que se liga ao alvo em um ensaio de triagem. A melhora repetida da adaptação da molécula protótipo ao sítio ativo do alvo aumenta a afinidade de ligação (Fig. 48.1).

A conduta de planejamento de fármaco baseada na estrutura tem diversas vantagens. Os compostos ativos aperfeiçoados (também chamados *protótipos*) costumam ser extremamente potentes, com afinidades de ligação na escala nanomolar. Além disso, é preciso testar apenas um número limitado de candidatos, porque é grande a probabilidade de que um ou mais dos compostos produzidos ligue-se ao alvo. Além disso, a modificação repetida do composto é relativamente direta, porque são conhecidas as partes da molécula necessárias para a ligação ao sítio ativo do alvo. Assim, em comparação com uma conduta em que não se conhece a estrutura, são produzidos menos análogos na conduta baseada na estrutura, mas cada análogo tem uma maior probabilidade de atividade. Uma desvantagem dessa conduta é que freqüentemente é mais difícil sintetizar os compostos modificados porque o modelo molecular requer funcionalidades específicas em locais específicos da molécula. Outra desvantagem é que pode ser difícil determinar a estrutura cristalina do alvo, sobretudo no caso de proteínas ligadas à membrana. Freqüentemente, outros métodos de planejamento de fármacos produzem análogos ativos muito antes de ser possível cristalizar o alvo. No entanto, mesmo que o composto ativo (*hit*) inicial seja produzido por outro método, muitas vezes pode ser aperfeiçoado em um protótipo usando planejamento baseado na estrutura.

Como ilustrado no caso introdutório, o planejamento racional de fármacos foi fundamental para o desenvolvimento de inibidores da protease do HIV como o ritonavir. Os métodos baseados na estrutura também foram usados para desenvolver uma segunda classe de fármacos antivirais, os inibidores da neuraminidase (ver Cap. 36). À medida que o planejamento de fármacos baseado na estrutura tornar-se viável, serão produzidos mais fármacos utilizando informações estruturais sobre o alvo mesmo que os análogos ativos iniciais sejam descobertos por outros métodos.

OTIMIZAÇÃO DO PROTÓTIPO

Em geral, o processo inicial de descoberta do fármaco identificará um grupo promissor de moléculas de protótipos que parecem interagir com o alvo de modo desejável. No entanto, muitas propriedades químicas, biológicas e farmacológicas dessas moléculas promissoras, que são atributos importantes de um fármaco efetivo, ainda são desconhecidas. A **otimização do protótipo** é a fase da descoberta do fármaco em que essas propriedades são caracterizadas e aperfeiçoadas, com o objetivo final de selecionar uma única molécula, que será submetida a testes clínicos e ao desenvolvimento formal do fármaco.

Na prática, a maioria dos protótipos tem uma ou mais características (p. ex., baixa solubilidade, baixa biodisponibilidade oral, metabolismo complexo, alta toxicidade) que as tornam candidatas inadequadas ao uso clínico. Usando os dados obtidos na otimização do protótipo, costuma ser possível modificar a estrutura da molécula para superar essas deficiências. Como exemplificado no caso introdutório, os precursores do ritonavir foram submetidos a várias modificações antes que se escolhesse um composto final para realizar ensaios clínicos.

Diversos fatores podem levar à exclusão de uma molécula na fase de otimização do protótipo. Estes incluem:

- Ineficácia em um modelo animal rigoroso da doença humana.
- Exposições sistêmicas inadequadas após administração oral (baixa disponibilidade).
- Metabolismo extenso ou complexo no corpo, resultando no surgimento de metabólitos reativos possivelmente perigosos.
- Solubilidade baixa demais, que impede o preparo de uma formulação adequada para administração.
- Efeitos tóxicos em estudos toxicológicos preliminares em animais.
- Indicações *in vitro* de que a molécula pode lesar o DNA (genotoxicidade).
- Grande dificuldade de síntese química, que não permite a “produção em larga escala” rentável.

FASES DO DESENVOLVIMENTO DO FÁRMACO

O resultado do processo de otimização do protótipo é a seleção de uma molécula adequada para teste em seres humanos. Nesse ponto, a molécula passa da fase de descoberta de fármaco para o desenvolvimento de fármaco. O desenvolvimento inicial do fármaco consiste em atividades pré-clínicas destinadas a respaldar os ensaios clínicos e o desenvolvimento clínico do fármaco. A fase pré-clínica inicial do desenvolvimento do fármaco inclui as seguintes atividades:

- Fabricação, formulação e embalagem de uma quantidade suficiente de fármaco de alta qualidade para testes definitivos de segurança em animais e uso em ensaios clínicos.
- Estudos toxicológicos e farmacocinéticos em animais para confirmar a segurança da administração inicial do fármaco a seres humanos.
- Preparo de documentos reguladores e apresentação às autoridades regulamentadoras; essas atividades são descritas com mais detalhes no Cap. 49.

O planejamento inicial do desenvolvimento clínico dos fármacos ocorre simultaneamente ao desenvolvimento pré-clínico. As principais atividades iniciais incluem definição dos objetivos de resultado, seleção de pesquisadores e elaboração de protocolos do ensaio clínico. A apresentação inicial de documentos para regulamentação deve incluir protocolos detalhados para permitir que os reguladores avaliem a segurança da investigação clínica proposta.

O desenvolvimento clínico do candidato a fármaco consiste em diversos estudos realizados em seres humanos. Como é descrito com mais detalhes no Cap. 49, esses estudos são divididos em três fases, com o objetivo de fazer um teste rigoroso da segurança e eficácia da molécula. Os estudos clínicos podem ser realizados em várias populações de pacientes e doenças. O número, a duração e a complexidade dos ensaios clínicos necessários dependem da natureza da proposta de indicação do fármaco. Por exemplo, a avaliação da capacidade de um fármaco reduzir a pressão arterial em pacientes hipertensos pode exigir apenas algumas semanas de administração, enquanto a avaliação da capacidade de uma molécula de reduzir o risco de fratura em um paciente com osteoporose pode exigir 2 anos de administração.

Embora a avaliação dos efeitos da molécula em seres humanos seja o foco primário da fase de desenvolvimento de fármacos, várias disciplinas científicas também realizam extensos procedimentos para apoiar esses ensaios clínicos e a aprovação reguladora final do fármaco. Essas atividades são descritas na próxima seção e devem ser coordenadas cuidadosamente para a máxima eficácia do desenvolvimento de fármacos.

DISCIPLINAS PRIMORDIAIS NA DESCOBERTA E NO DESENVOLVIMENTO DE FÁRMACOS

Após a análise do processo geral de descoberta e desenvolvimento de fármacos, passamos agora aos principais instrumentos – desde a química e biologia básicas até a fabricação e a formulação – que são decisivos na descoberta e no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

QUÍMICA DA DESCOBERTA

A química e a biologia trabalham de mãos dadas nas fases iniciais da descoberta dos fármacos. No planejamento de fármacos centrado no composto, os químicos medicinais iniciam o processo de descoberta preparando as moléculas para serem testadas em ensaios biológicos e farmacológicos. No planejamento centrado no alvo, o processo começa com a identificação de possíveis alvos do fármaco, contra os quais os químicos então planejam e preparam as moléculas para teste. Assim, nas duas condutas há íntima interação e colaboração entre químicos e biólogos.

Inicialmente, a quantidade de um candidato a fármaco necessária para um ensaio de rastreamento simples é pequena – em geral, menos de 1 mg. Isso é importante, porque o custo da síntese ou do isolamento de quantidades, ainda que pequenas, de um composto pode ser alto, pelo menos até que a síntese possa ser aperfeiçoada. Após a identificação de um protótipo, são necessários gramas para realizar estudos de caracterização biológica, de toxicidade e química. Quilogramas são necessários ao se iniciarem os ensaios clínicos de um fármaco e, caso seja aprovado, as indústrias devem fabricar material em escala suficiente para atender ao uso esperado. A qualidade e a documentação das especificações do processo de fabricação devem ser mantidas durante toda a transposição de escala (ver Cap. 49).

A caracterização química refere-se às propriedades químicas do candidato a fármaco, inclusive características físicas como ponto de fusão, forma cristalina e solubilidade, bem como pureza e estabilidade. As características físicas e químicas de um candidato a fármaco são fundamentais para determinar a melhor forma de administração e armazenamento (Quadro 48.3). A estrutura química do composto costuma ser elucidada usando diversas técnicas, inclusive espectrometria de massa, que mostra o peso molecular do composto; análise elementar, que determina sua composição atômica; RMN, que esclarece os tipos e padrões de ligações químicas presentes; e cristalografia de raios X, que determina sua estrutura tridimensional. Também é importante distinguir entre vários isômeros do mesmo composto, porque muitas vezes a atividade biológica é isômero-seletiva. Por exemplo, o propranolol (ver Cap. 24) é uma mistura de isômeros L e D, mas apenas o isômero L atua como antagonista do β-adrenoceptor.

Os químicos também descrevem as propriedades físicas da molécula, como o pK_a de um fármaco ácido ou básico, que são usadas no desenvolvimento da formulação (ver adiante). Além disso, avalia-se a solubilidade do fármaco em diversos solventes, principalmente a água, para fornecer informações sobre a provável biodisponibilidade oral da molécula e o possível metabolismo hepático. O coeficiente de partição descreve o modo de distribuição da molécula entre um solvente aquoso, análogo ao sangue, e um solvente hidrofóbico, análogo à membrana plasmática. Por fim, devem ser determinados os perfis de estabilidade e impureza do composto.

BIOLOGIA DA DESCOBERTA: ENSAIOS BIOQUÍMICOS, ENSAIOS CELULARES E MODELOS ANIMAIS

O objetivo da biologia da descoberta é determinar a probabilidade de eficácia da molécula em uma doença específica. A efetividade pode ser avaliada nos níveis bioquímico, celular, tecidual, dos órgãos e do organismo. Caso sejam encontradas propriedades biológicas indesejáveis, pode ser possível modificar a estrutura para melhorar seu perfil farmacológico. Em geral, os ensaios bioquímicos e celulares são usados no início do processo de descoberta do fármaco, ao passo que estudos mais complexos em órgãos e em animais são usados na fase de otimização do protótipo para caracterizar as propriedades farmacológicas da molécula.

Os **ensaios bioquímicos** avaliam o mecanismo de ação do candidato a fármaco em nível molecular. Os **ensaios de ligação ao receptor** avaliam a afinidade de ligação e a seletividade da molécula pelo receptor-alvo. Os **ensaios da atividade enzimá-**

QUADRO 48.3 Informações Obtidas em Estudos de Caracterização Química

TIPO DE ENSAIO	TÉCNICA EXPERIMENTAL	IMPLICAÇÕES CLÍNICAS
Caracterização, estrutura	RMN, espectroscopia IR; espectrometria de massa, cristalografia de raios X	Pureza isomérica, princípio ativo
Coeficiente de partição	Partição de octanol/água	Farmacocinética, incluindo absorção, distribuição, metabolismo e excreção; distribuição tecidual
Estabilidade	Medidas da estabilidade em diferentes condições (calor, frio, umidade, luz)	Vida útil, produtos da decomposição
Impurezas	HPLC, CG, espectrometria de massa	Possíveis reações adversas a impurezas, toxicologia
Solubilidade	Solubilidade em vários solventes	Farmacocinética, incluindo absorção, distribuição, metabolismo e excreção; formulações

QUADRO 48.4 Exemplos de Modelos de Eficácia Usados na Descoberta de Fármacos

DOENÇA	MODELO ANIMAL	EXEMPLO DE FÁRMACO
Artrite reumatóide	Artrite induzida por colágeno	Anticorpos anti-FNT
Câncer	Xenoenxertos tumorais em camundongos nus	Cisplatina
Diabetes	Roedores geneticamente predispostos (rato obeso e diabético Zucker)	Insulina Metformina Tiazolidinedionas
Hipercolesterolemia	Ratos/camundongos geneticamente hipercolesterolêmicos Hipercolesterolemia induzida pela dieta	Estatinas
Obesidade	Ratos db/db e ob/ob	Orlistate Rimonabante Sibutramina
Osteoporose pós-menopáusica	Ratas ooforectomizadas	Bifosfonatos SERM (raloxifeno) Teriparatida

tica medem a capacidade do fármaco de inibir a atividade de uma enzima-alvo. A seletividade para o alvo desejado é essencial no planejamento e no teste das moléculas do protótipo.

Nos **ensaios celulares**, os pesquisadores tentam determinar se a(s) molécula(s) do protótipo atua(m) de modo adequado em um ambiente mais semelhante ao uso *in vivo*. Por exemplo, se o fármaco destina-se a atuar no citoplasma, é essencial verificar se ele atravessa a membrana plasmática. A avaliação inicial da possível toxicidade pode ser feita incubando-se a molécula do protótipo com vários tecidos ou células, como hepatócitos ou extratos celulares, para investigar seus produtos metabólicos, e também o efeito da molécula sobre as enzimas hepáticas ou a interação com outros fármacos. A capacidade de o ritonavir inibir as enzimas do citocromo P450 foi constatada em ensaio desse tipo. As alterações induzidas pelos fármacos nos padrões complexos de expressão gênica podem ser avaliadas empregando-se *chips* de arranjos gênicos capazes de medir os níveis de RNAm em milhares de genes simultaneamente.

Por fim, no nível máximo de complexidade, são estabelecidos os efeitos do candidato a fármaco em organismos inteiros. Em condições ideais são usados **modelos animais** que refletem os aspectos essenciais da fisiopatologia humana para a doença-alvo. Por exemplo, agentes quimioterápicos contra o câncer podem ser testados em camundongos nus (com deficiência de células T) inoculados com células tumorais humanas. Da mesma forma, fármacos para o tratamento da osteoporose pós-menopáusica podem ser testados em ratos submetidos a ooforectomia para imitar o estado pós-menopausa. O Quadro 48.4 descreve apenas alguns dos muitos modelos animais usados por pesquisadores farmacêuticos.

ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO, METABOLISMO E EXCREÇÃO (ADME)

Estudos que descrevem o destino de uma molécula após sua administração são decisivos na compreensão da possível efetividade e da segurança daquela molécula. Juntos, esses estudos descrevem o perfil de ADME da molécula. Os princípios básicos investigados nesses estudos são descritos nos Caps. 3 e 4. Inicialmente são realizados em animais, obtendo-se informações complementares durante o desenvolvimento clínico do fármaco.

A exposição sistêmica de um candidato a fármaco costuma ser determinada em estudos farmacocinéticos, nos quais se mede a concentração do fármaco na circulação sistêmica em vários momentos após a administração. Os parâmetros importantes incluem o nível máximo ("pico") de exposição sistêmica, o tempo após a administração em que há exposição sistêmica máxima, a exposição sistêmica global durante um intervalo de tratamento e o período de permanência do fármaco na circulação. Esses parâmetros são medidos após a administração de diferentes doses e também são avaliados na administração aguda (dose única) e crônica (doses repetidas). A avaliação dos tecidos onde o fármaco é distribuído e das vias de excreção costuma ser feita por administração do fármaco radiomarcado seguida por medida dos níveis de radioatividade nos diferentes órgãos e líquidos do corpo.

Como exposto no Cap. 4, o metabolismo ou biotransformação refere-se aos processos pelos quais as reações bioquímicas alteram os fármacos no corpo. À medida que a descoberta e o desenvolvimento de fármacos avançam, há uma reunião contínua de dados para compreender esses processos em um candidato a fármaco. Os estudos iniciais costumam ser realizados *in vitro*, usando microssomos ou hepatócitos de animais ou seres humanos como fonte das enzimas que metabolizam o fármaco. Os parâmetros avaliados incluem a estabilidade metabólica do fármaco e sua capacidade de inibir ou induzir importantes enzimas que o metabolizam. Estes últimos estudos ajudam a avaliar o potencial da molécula de causar interações metabólicas medicamentosas. À medida que o desenvolvimento de fármacos progride, são realizados estudos para caracterizar o destino metabólico do candidato a fármaco em animais e seres humanos. Além disso, são realizados estudos formais de interação medicamentosa para determinar se o candidato a fármaco tende a afetar o metabolismo de outros fármacos já usados no tratamento da doença-alvo.

TOXICOLOGIA

Realizam-se estudos de toxicidade em animais para determinar se é seguro iniciar ensaios clínicos com o candidato a fármaco e, por fim, comercializar o fármaco. À medida que avança o desenvolvimento clínico do fármaco, os estudos tornam-se cada vez mais longos e complexos. O programa de teste de toxici-

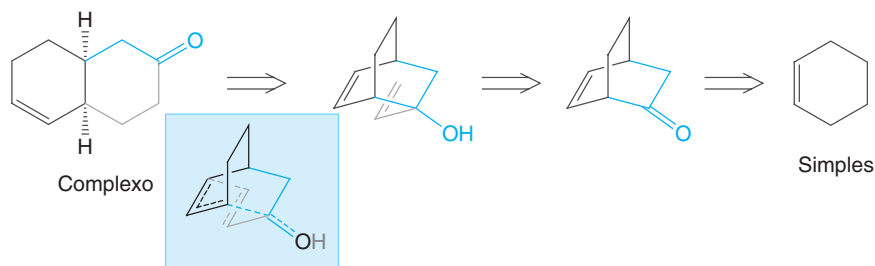



Fig. 48.4 Análise retrossintética de uma molécula complexa. A análise retrossintética de uma molécula complexa, como o composto bicíclico ilustrado, permite a identificação de materiais de partida simples como o cicloexadieno. A análise do elemento estrutural (*azul*) mostra o processo criativo necessário para prever como uma estrutura complexa poderia ser desconstruída em suas partes componentes. A estrutura no quadro azul ilustra o raciocínio necessário ao desconstruir uma molécula. Esses materiais de partida simples podem então ser combinados em uma série de etapas para criar a molécula complexa. Para simplificar, não são mostrados os detalhes da síntese.

dade em animais é individualizado de acordo com o objetivo terapêutico desejado. Por exemplo, um fármaco criado para ser usado em dose única em um ambiente de cuidados intensivos requer apenas estudos em animais de curta duração, ao passo que um agente destinado ao uso prolongado requer estudos durante quase toda a vida do animal. Como esses estudos de toxicidade em animais são fundamentais para a avaliação precisa dos possíveis riscos da administração do candidato a fármaco aos participantes de ensaios clínicos, eles são regulamentados por normas complexas. Para garantir a qualidade dos dados, os principais estudos toxicológicos, que respaldam diretamente um ensaio clínico, devem seguir um conjunto de regras chamadas Boas Práticas de Laboratório (BPL).

Muitas organizações de descoberta de fármacos fazem uma avaliação inicial da toxicidade da molécula durante a otimização do protótipo. Nessa fase, os ensaios de toxicidade podem incluir a possibilidade de a molécula alterar o DNA (teste de genotoxicidade), o potencial de afetar o sistema cardiovascular (teste de farmacologia cardiovascular) e sua toxicidade em estudos de curta duração em animais. Esses estudos permitem conhecer os mecanismos de possíveis efeitos tóxicos da molécula. Também podem determinar a probabilidade de se encontrarem margens de segurança aceitáveis nas fases posteriores do desenvolvimento do fármaco. A toxicidade significativa no órgão-alvo (funcional e/ou histopatológica) é um motivo freqüente de exclusão da molécula nessa fase do desenvolvimento do fármaco.

Quando a molécula chega à fase de testes para autorização do ensaio clínico, é realizado um conjunto mais amplo de estudos de toxicidade. Alguns dos dados de segurança mais importantes provêm dos **estudos de toxicidade de doses repetidas**. Em geral, esses estudos são realizados em uma espécie de roedor (p. ex., rato ou camundongo) e outra de não-roedor (p. ex., cachorro ou macaco). Nesses estudos, os animais recebem doses variadas da molécula durante períodos (p. ex., 2 semanas a 1 ano) que dependem da duração do ensaio clínico proposto. Os estudos de toxicidade de doses repetidas avaliam o peso corporal, os sinais clínicos e os parâmetros laboratoriais clínicos (hematologia, análise bioquímica e exame de urina). Também é realizada avaliação histológica de todos os sistemas orgânicos. Estudos de segurança farmacológica são usados para avaliar possíveis efeitos indesejáveis do fármaco nos sistemas nervoso central, cardiovascular e respiratório. A genotoxicidade é avaliada por completo; são realizados estudos em animais para caracterizar os efeitos na fertilidade, reprodução e desenvolvimento; e é avaliada a capacidade do fármaco de induzir tumores em modelos animais. Em resumo, os resultados desses amplos estudos em animais identificam as possíveis toxicidades após a administração do fármaco a seres humanos e avaliam as exposições sistêmicas e as durações de tratamento que poderiam provocar esses efeitos adversos.

QUÍMICA DO DESENVOLVIMENTO: SÍNTESE QUÍMICA, TRANSPOSIÇÃO DE ESCALA E PRODUÇÃO

A síntese química efetiva deve atender a vários requisitos. O ideal é que sejam necessárias poucas etapas de síntese. Cada etapa adicional aumenta a possibilidade de impurezas, diminui o rendimento (a quantidade de material obtido ao fim da síntese) e eleva o custo. Se a síntese pode produzir múltiplos isômeros de um composto, é preferível uma síntese que produza apenas o isômero-alvo. Por fim, deve ser possível a síntese em maior escala.

Duas técnicas, a **análise retrossintética** e a **síntese convergente**, ajudam a estabelecer um bom esquema de síntese. Na análise retrossintética, as principais etapas são desenvolvidas examinando-se elementos estruturais importantes no produto final e averiguando como reações específicas poderiam levar ao produto (Fig. 48.4). Esse procedimento é realizado repetidamente para que uma molécula final complexa seja reduzida a intermediários mais simples. A vantagem dessa técnica é que simplifica muito o planejamento da síntese de um produto complexo e leva de imediato a uma síntese convergente. Na síntese convergente, as partes individuais de uma molécula são sintetizadas em separado e só são reunidas perto do fim da síntese (Fig. 48.5). Isso aumenta o rendimento geral da síntese reduzindo o número de etapas lineares necessárias e permite a otimização individual de cada componente essencial do produto final. Esses dois métodos são complementares e costumam ser empregados juntos no planejamento da síntese química de um composto.

No desenvolvimento inicial do fármaco, o objetivo da química de desenvolvimento é produzir produto suficiente para atender às demandas da caracterização química e biológica, principalmente para estudos de toxicologia em animais e formulação. À medida que aumenta a necessidade, a estratégia de síntese deve evoluir. Por exemplo, a síntese química muitas vezes começa usando matérias-primas disponíveis, que podem incluir substâncias químicas especializadas de alto custo. No entanto, à medida que aumenta a escala da síntese, esses reagentes devem ser substituídos por opções mais baratas (e/ou mais seguras). Além disso, no esquema inicial de síntese cada

Síntese linear

A → A - B → A - B - C → A - B - C - D (B, C, D)

Síntese convergente

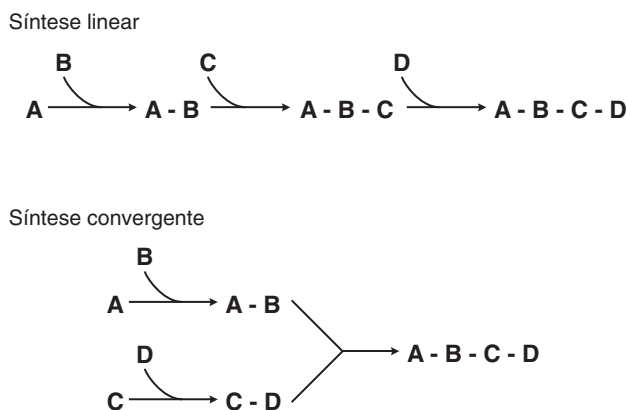



Fig. 48.5 Síntese convergente *versus* linear. Em uma síntese linear, cada componente é adicionado seqüencialmente. Na síntese convergente, os componentes são montados separadamente e combinados na última etapa. A síntese convergente geralmente tem maior rendimento. As *setas* indicam reações seqüenciais de síntese.

intermediário é isolado, purificado e caracterizado para assegurar a efetividade de cada etapa seqüencial. À medida que os químicos adquirem mais experiência na síntese, porém, várias etapas podem ser combinadas sem o isolamento de intermediários ou a purificação dos produtos de cada reação, na denominada **síntese em um frasco** (*one-pot synthesis*).

Após o pleno desenvolvimento da estratégia de síntese de um candidato a fármaco, os químicos de processo devem adaptar a síntese para a fabricação comercial em larga escala. Esse procedimento deve ser iniciado antes da aprovação do fármaco, porque o processo de aprovação requer a fabricação, a formulação (ver adiante) e testes rigorosos de qualidade e estabilidade de vários lotes do fármaco. O laboratório farmacêutico também deve estar preparado para atender às demandas de mercado logo após a aprovação, o que significa que o processo de fabricação deve estar estabelecido antes do lançamento comercial do fármaco.

O químico de processo deve garantir a segurança da síntese e atender às normas ambientais de emissões e de descarte da água. Isso pode impedir o uso de alguns solventes usados com freqüência na síntese em pequena escala.

FORMULAÇÃO

Os fármacos devem ser apresentados em uma forma que possa ser administrada a seres humanos em dose medida. O tipo de formulação depende da via desejada de administração (Quadro 48.5). As **formulações enterais**, que incluem as apresentações oral, sublingual e retal, destinam-se à absorção no tubo digestivo. As **formulações parenterais** incluem injeções intravenosas, intramusculares e subcutâneas, inalantes, formulações tópicas e adesivos transdérmicos. A via preferida de administração é determinada por muitas variáveis, inclusive a estabilidade do fármaco e suas propriedades farmacocinéticas de absorção, distribuição, metabolismo (inclusive metabolismo de primeira passagem) e excreção. As formas de administração oral são favorecidas nos fármacos que têm relativa estabilidade no tubo digestivo, não são metabolizados rapidamente no fígado, têm alta biodisponibilidade oral e não exigem ação imediata. As

QUADRO 48.5 Vantagens e Desvantagens de Formulações Comuns

FORMULAÇÃO	VANTAGENS	DESVANTAGENS	EXEMPLOS
Enteral			
Oral	Facilidade de administração	Absorção lenta Metabolismo de primeira passagem Biodisponibilidade reduzida	Paracetamol Oxicodona Pravastatina
Sublingual	Ação rápida Ausência de metabolismo de primeira passagem	Poucos fármacos são absorvidos por essa via	Nitroglicerina
Retal	Ação rápida Ausência de metabolismo de primeira passagem	Desconfortável	Morfina
Parenteral			
Intravenosa	Ação rápida Alta biodisponibilidade Pode controlar a dose com facilidade	Risco de infecção Desconfortável Deve ser administrado por pessoal treinado	Lidocaína Morfina tPA
Intramuscular	Liberação prolongada possível	Desconfortável Reação adversa possível	Demerol Hormônio do crescimento
Subcutânea	Ação lenta	Adesão insatisfatória	Insulina
Transdérmica	Liberação prolongada Ausência de metabolismo de primeira passagem	Má absorção Ação lenta	Estrógeno Nicotina (adesivo)
Inalação	Grande área de superfície para absorção Conveniência (ausência de injeção)	Inconveniência (aparelho)	Albuterol Glicocorticóides (asma) Insulina

formas de administração parenteral são preferidas no caso de fármacos que devem ter ação rápida e cuja absorção é mais confiável por via não-enteral. As macromoléculas, cuja biodisponibilidade oral geralmente é pequena ou nula, costumam ser administradas por injeção (ver Cap. 53).

A maioria dos fármacos é administrada por via oral na forma de comprimidos ou cápsulas. Além da dose medida do fármaco, a maioria dos comprimidos contém **aglutinantes**, que mantêm os componentes unidos, e **estabilizantes**, que aumentam a vida útil do fármaco. No caso de fármacos sensíveis ao ácido, muitas vezes é possível adicionar ao comprimido um **revestimento entérico** que é ácido-resistente mas se dissolve no intestino. Os químicos de formulação também controlam a velocidade com que o comprimido ou cápsula se dissolve, assim criando formulações de "liberação prolongada", nas quais o fármaco é liberado lentamente no decorrer de horas (ver Cap. 54).

Em geral, o perfil de absorção e o metabolismo de primeira passagem não importam nos fármacos administrados por via intravenosa. No entanto, o fármaco deve ser dissolvido em um veículo, geralmente água. Além disso, a solução deve ser tornada isotônica em relação ao plasma, mediante acréscimo de compostos osmoticamente ativos como solução salina, dextrose ou manitol, para que não cause hemólise. A solução para injeção intravenosa também deve ser estéril. Por fim, a estabilidade de um fármaco costuma ser menor em solução do que na forma sólida; por isso, os químicos de formulação devem avaliar a estabilidade em solução. Se for instável, pode ser preparado na forma de **pó liofilizado** que é dissolvido em água ou tampão logo antes da administração.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

A descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos é um processo complexo, que muitas vezes leva 10 anos ou mais e custa centenas de milhões de dólares. Os pesquisadores começam buscando um composto biologicamente ativo. Pode-se adotar uma conduta centrada no fármaco ou uma conduta centrada no alvo. Hoje, novos alvos farmacológicos estão sendo identificados por seqüenciamento gênico, por análise de fatores genéticos que predisponham à doença, por experiências de nocaute de genes em animais de laboratório e por outras técnicas. Por exemplo, agora é possível ter como alvo proteínas que permitem a expressão de genes em vez dos produtos gênicos propriamente ditos. Além disso, as informações sobre polimorfismos genéticos podem permitir que os produtos de genes mutantes específicos sejam os alvos de novos fármacos (ver Cap. 52). Finalmente, também estão sendo criados novos métodos para descobrir compostos que interajam com esses alvos.

■ *Leituras Sugeridas*

Burke MD, Schreiber S. A planning strategy for diversity-oriented synthesis. *Angew Chem Int Ed* 2004;43:46–58. (*Ferramentas utilizadas pelos especialistas em química orgânica para sintetizar uma nova molécula-alvo específica ou uma grande biblioteca*.)

Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science* 2000; 287:1960–1964. (*Descrição histórica dos principais métodos de descoberta de substâncias*.)

Levine RR. *Pharmacology, Drug Actions and Reaction*. 6th ed. New York: Parthenon Publishing; 2000. (*Explica como novas substâncias são descobertas e descreve o processo de desenvolvimento químico por meio de desenvolvimento clínico*.)

Pritchard JF, Jurima-Romet M, Reimer ML, et al. Making better drugs: decision gates in nonclinical drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:542–553. (*Explora as questões científicas cruciais abordadas durante a descoberta das substâncias e o desenvolvimento pré-clínico*.)

Rademann J, Günther J. Integrating combinatorial synthesis and bioassays. *Science* 2000;287:1947–1948. (*Novas técnicas para rastrear grandes bibliotecas de compostos*.)

Sams-Dodd F. Strategies to optimize the validity of disease models in the drug discovery process. *Drug Discov Today* 2006;11:355–363. (*Discussão de como otimizar os modelos animais de doenças humanas com o propósito de permitir a seleção dos melhores "candidatos químicos"*.)

United States Food and Drug Administration, United States Department of Health and Human Services. *Innovation or stagnation: challenge and opportunity on the critical path to new medical products*. 03/16/04. Available at http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/whitepaper.pdf. (*Discussão dos desafios e das oportunidades atuais no desenvolvimento de novas substâncias, novos produtos biológicos e novos dispositivos para uso médico*.)

49

Avaliação Clínica dos Fármacos e Aprovação Reguladora

John L. Vahle e Armen H. Tashjian, Jr.

Introdução
Caso
História da U.S. Food and Drug Law (Lei de Alimentos e Fármacos)
Ética na Investigação Clínica de Fármacos
Avaliação e Desenvolvimento Clínico dos Fármacos
Autorização para Iniciar Ensaios Clínicos
Ensaios Clínicos
Estudos da Fase I
Estudos da Fase II
Estudos da Fase III
Processo de Aprovação do Fármaco
Revisão da FDA
Aprovação da FDA
Aprovação em Outros Países
Situações Especiais
Rotulagem do Fármaco
Nome do Fármaco
Outras Indicações
Aspectos Reguladores da Produção e do Controle de Qualidade de Fármacos
Medicamentos Genéricos
Medicamentos e Suplementos de Venda Livre
Patentes de Fármacos
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Os ensaios clínicos controlados constituem a base científica e legal para que autoridades reguladoras em todo o mundo avaliem e aprovem a venda de novos fármacos. Nos Estados Unidos, a reavaliação para regulamentação de fármacos é responsabilidade da **U.S. Food and Drug Administration (FDA)**. Nos últimos 50 anos, o aperfeiçoamento de métodos que permitem estudos clínicos em larga escala levou a um maior uso da medicina baseada em evidências e ajudou a acelerar o ritmo do desenvolvimento de fármacos. Em 2004, a FDA aprovou 119 New Drug Applications (NDA, Pedidos de Registro de Novo Fármaco) e 6 Biologic License Applications (BLA, Pedidos de Registro de Licença Biológica). Dessas aprovações, 31 fármacos e 5 agentes biológicos eram medicamentos novos e inovadores que ainda não haviam sido aprovados. Como mostrado na Fig. 49.1, o número anual de novos fármacos aprovados variou de 17 a 53 nos últimos 10 anos, com grande variação ano a ano.

A descoberta e o desenvolvimento de fármacos ainda é um processo demorado, complexo e de alto risco. De acordo com o Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, de cada 5.000 a 10.000 moléculas sintetizadas quimicamente e submetidas a ensaios como possíveis fármacos, apenas uma é aprovada. O capítulo anterior (Cap. 48) apresenta a fase pré-clínica inicial do desenvolvimento de um fármaco, desde a identificação do alvo até a seleção do candidato. Este capítulo descreve o processo de avaliação de novas moléculas candidatas a fármacos e de aprovação para comercialização e venda nos Estados Unidos.

■ Caso

Durante toda a década de 1980, a Pfizer investiu na pesquisa e no desenvolvimento de um fármaco para o tratamento da hipertensão e da angina. Durante ensaios clínicos, a eficácia demonstrada foi mínima; no entanto, pesquisadores (e participantes) observaram que homens impotentes tratados conseguiram obter ereção. Em seguida, a Pfizer patenteou a molécula para o tratamento da disfunção erétil (DE) e prosseguiu com seu desenvolvimento. Entre julho de 1993 e janeiro de 1997, foram realizados 21 estudos, com a participação de 3.000 indivíduos de 19 a 87 anos. Em março de 1998, a Pfizer recebeu a aprovação da FDA para comercializar o citrato de sildenafil como tratamento oral da DE. O fármaco foi aprovado sob o nome comercial de Viagra.

O sildenafil teve sucesso comprovado no tratamento da DE. O fármaco também ofereceu maior conveniência aos pacientes em relação aos tratamentos existentes, que incluíam a inserção de grânulos de alprostadil na uretra; a injeção direta de alprostadil na base do pênis e o uso de um anel de constricção destinado a tornar mais lenta a saída de sangue venoso do pênis. No entanto, apesar da ampla adoção, o sildenafil foi associado a um pequeno número de mortes. Nos 6 meses subseqüentes à aprovação, um período em que houve mais de 6 milhões de prescrições, 130

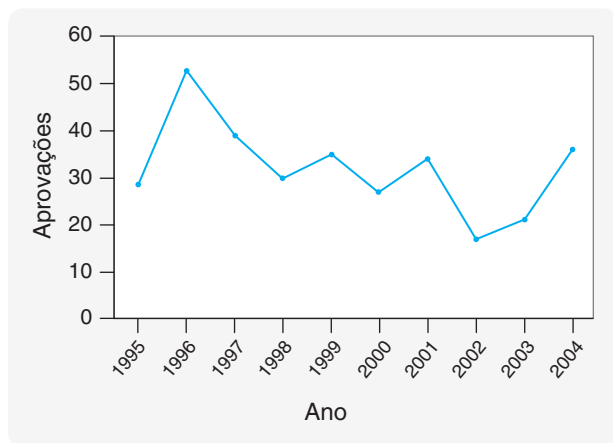



Fig. 49.1 Revisão e aprovação do fármaco. A FDA aprovou uma média de 31 novos fármacos e princípios biológicos por ano nos últimos 10 anos.

mortes foram relatadas à FDA. Dessas mortes, 77 foram causadas por eventos cardiovasculares como infarto do miocárdio, parada cardíaca e doença coronariana. Os testes subseqüentes revelaram distúrbios, situações ou interações medicamentosas (como o uso concomitante de nitratos) que representavam contra-indicações ao uso do sildenafil. Conseqüentemente, a FDA determinou que a Pfizer modificasse a bula para incluir advertências sobre possíveis efeitos adversos cardiovasculares e interações medicamentosas. Em julho de 2005, a FDA divulgou um alerta sobre a ocorrência de cegueira unilateral após o uso de sildenafil em um pequeno número de homens. Esse tipo de cegueira é chamado de neuropatia óptica isquêmica anterior não-arterítica (NOIAN). O alerta foi seguido por outra atualização da bula do sildenafil (e das bulas de outros fármacos da mesma classe, vardenafil e tadalafil); as novas bulas descreveram com mais rigor o tipo de paciente em que o sildenafil e outros inibidores da fosfodiesterase tipo V são considerados seguros e apropriados.

QUESTÕES

- **1.** Que padrões éticos determinam a relação entre médicos e pacientes na pesquisa clínica?
- **2.** A que testes deve ser submetido um fármaco para ter sua comercialização aprovada?
- **3.** Quais as diferenças entre os ensaios clínicos das fases I, II e III de um candidato a fármaco?

HISTÓRIA DA U.S. FOOD AND DRUG LAW (LEI DE ALIMENTOS E FÁRMACOS)

O processo de desenvolvimento, teste e aprovação dos fármacos é demorado, e seus principais marcos são apresentados na Fig. 49.2. Para alcançar cada um desses marcos é necessária a cooperação de pesquisadores, clínicos, pacientes, indústrias farmacêuticas ou de biotecnologia e reguladores governamentais.

A regulamentação de fármacos nos Estados Unidos evoluiu muito no último século. Até o início do século XX, as falsas afirmações e os erros nos rótulos de alimentos e medicamentos eram comuns. Em 1906, o clamor da população em relação às condições anti-higiênicas e inseguras dos produtores de carne — descrito por Upton Sinclair em *The Jungle* — levou o Congresso a aprovar a **Pure Food and Drugs Act** (Lei dos Alimentos e Fármacos Puros). A lei encarregou o Bureau of Chemistry no U.S. Department of Agriculture de fiscalizar as novas exigências:

- Os fármacos devem atender aos padrões publicados de pureza e qualidade.
- Todos os medicamentos devem conter bulas corretas e exatas.
- É proibido o comércio interestadual e internacional de alimentos e fármacos falsificados e com falsas alegações.
- Também são proibidas a adulteração de alimentos pela retirada de constituintes importantes, a substituição de ingre-

	Descoberta do fármaco (2-5 anos)	Desenvolvimento do fármaco (5-9 anos)					Regulamentação pós-aprovação		
Química e biologia	Identificação e otimização do composto	Caracterização biológica	Reunião de final de fase II		NDA apresentado			ANDA apresentado	
Toxicologia		Estudos toxicológicos							
Clínico		IND apresentado; Ensaios da fase I; Ensaios da fase II		Ensaios da fase III		Aprovação pela FDA	Fase IV		Fase IV
Fabricação		Desenvolver fabricação Desenvolver programa GQ/CQ, BPF		Início da fabricação					
Legal	Solicitação de registro de patente	Patente concedida							Patente expira; Genéricos disponíveis

Fig. 49.2 Ciclo de vida da aprovação do fármaco. O ciclo de vida da aprovação de um novo fármaco é complexo, exigindo uma média de 11 anos para a conclusão. A descoberta do fármaco, apresentada no Cap. 48, produz uma nova molécula. As primeiras patentes geralmente são solicitadas nessa fase e concedidas alguns anos depois. O processo de desenvolvimento do fármaco requer a realização de estudos de caracterização biológica e toxicologia em animais antes que se possa apresentar um Pedido de Registro de Investigational New Drug (IND). Por sua vez, o IND é exigido para o início de ensaios clínicos. Ao fim de ensaios clínicos bem-sucedidos, a indústria farmacêutica apresenta um New Drug Application (NDA), que é revisto pela FDA. Após a aprovação, o fármaco deve ter sua segurança acompanhada por toda a vida (denominada fase IV). A primeira patente do fármaco expira 20 anos após o pedido do registro. Abbreviated New Drug Applications (ANDA) podem ser apresentados antes que expire a patente original. Após expirar o prazo de uma patente, podem ser comercializadas versões genéricas do fármaco.

dientes que reduza a qualidade, o acréscimo de ingredientes prejudiciais e o uso de produtos animais e vegetais deteriorados.

Por fim, foi reconhecida a necessidade de criar uma agência reguladora separada, e, em 1927, foi criada a Food, Drug, and Insecticide Agency. Mais tarde, essa agência foi reorganizada e teve o nome modificado para U.S. Food and Drug Administration em 1930.

Em 1937, mais de 100 americanos — muitos deles crianças — morreram após o consumo de "Strep-Elixir", um produto não testado que continha uma sulfonamida e um análogo químico do dietilenoglicol, um anticongelante. Em resposta, o Congresso aprovou, em 1938, o Food, Drug, and Cosmetic Act (Lei de Alimentos, Fármacos e Cosméticos), que exigia que os fabricantes obtivessem aprovação da FDA antes da comercialização de novos fármacos e que essa aprovação dependeria da comprovação de segurança e pureza do produto. A Durham-Humphrey Amendment (Emenda Durham-Humphrey) de 1951 determinou os tipos de fármacos cujo uso deveria ser supervisionado por médico e restringiu a venda desses fármacos aos pacientes com a exigência de prescrição por um profissional de saúde registrado.

Outro evento importante na história da regulamentação dos fármacos foi a descoberta de que a talidomida, usada no tratamento do enjôo matinal, causou anomalias congênitas em muitos bebês nascidos na Europa. Essa questão propiciou o amplo apoio a um maior rigor na regulamentação dos fármacos e levou à aprovação das Kefauver-Harris Amendments (Emendas Kefauver-Harris) em 1962. Diversos aspectos importantes dessas emendas modificaram muito o desenvolvimento e o processo de aprovação de fármacos nos Estados Unidos. Foram incluídas as novas exigências abaixo (entre outras):

- Comprovação da eficácia e da segurança antes da aprovação
- Adesão às Boas Práticas de Fabricação (BPF)
- Obrigatoriedade de comunicação de eventos adversos
- Exigência de consentimento livre e esclarecido dos voluntários em ensaios clínicos
- Informações completas sobre o fármaco à população (que levaram ao desenvolvimento das bulas modernas)

O Quadro 49.1 mostra a cronologia das principais leis que influenciaram a abrangência e o rumo da supervisão da avaliação e aprovação de fármacos pela FDA.

ÉTICA NA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA DE FÁRMACOS

As agências reguladoras do mundo todo estipularam padrões de comportamento ético para todos os envolvidos na pesquisa clínica, inclusive clínicos, indústrias farmacêuticas e instituições médicas. A relação ética é orientada pela noção de que a pesquisa em ensaios clínicos representa uma parceria entre pesquisador (médico) e voluntário (paciente). Quatro princípios éticos básicos, estabelecidos pela **Conferência Internacional de Harmonização** e pela **Declaração de Helsinque**, sustentam essa parceria. Esses princípios são:

- O ensaio deve minimizar os riscos para os participantes.
- O paciente deve receber cuidados globais.
- O pesquisador é responsável pela interrupção do ensaio quando os riscos tornam-se incompatíveis com os objetivos do ensaio.
- Os eventos adversos devem ser comunicados imediatamente a uma comissão de ética ou segurança.

Todavia, os pesquisadores devem garantir a seleção justa e eqüitativa de voluntários, limitando a inscrição no estudo a pacientes com distúrbios que podem ser beneficiados pelo fármaco em questão. Essa exigência equilibra os possíveis riscos, muitos desconhecidos, com os possíveis benefícios, cujo tipo e extensão também são ignorados.

Além disso, os pesquisadores devem obter **consentimento livre e esclarecido** dos voluntários. O consentimento livre e esclarecido não é apenas um documento assinado, mas um processo no qual os pacientes (1) são informados sobre os possíveis riscos e benefícios do ensaio e (2) devem tomar uma decisão esclarecida de participar voluntariamente de um estudo

QUADRO 49.1 Principais Leis que Influenciam a Regulamentação pela FDA

LEGISLAÇÃO	RESULTADO
Pure Food and Drugs Act de 1906	Determina que a bula de todos os fármacos contenha informações verdadeiras
Emenda ao Pure Food and Drugs Act, 1912	Proíbe propagandas fraudulentas
Food, Drug and Cosmetic Act de 1938	Exige a comprovação da segurança e pureza de um fármaco
Durham-Humphrey Amendment de 1951	Concede à FDA autoridade para determinar que fármacos podem ser vendidos sem prescrição
Kefauver-Harris Amendments ao Food, Drug and Cosmetic Act, 1962	Exige comprovação da eficácia e da segurança de novos fármacos e dos fármacos aprovados desde 1938; também estipula diretrizes para comunicação de eventos adversos, testes clínicos e propaganda
Orphan Drug Amendments de 1983	Oferece incentivo aos fabricantes de fármacos que tratam doenças órfãs
Drug Price Competition e Patent Restoration Act (Hatch-Waxman Act) de 1984	Abrevia e modifica os New Drug Applications (NDA) para medicamentos genéricos; prorroga a patente em caso de atraso causado pela revisão da FDA; as prorrogações são limitadas a um acréscimo de 5 anos ou a 14 anos após a aprovação pelo NDA
Expedited Drug Approval Act de 1992	Permite a aprovação acelerada pela FDA de fármacos cuja necessidade médica é grande, mas requer rigorosa supervisão pós-comercialização

clínico. No caso de pacientes com prognósticos sombrios, o consentimento livre e esclarecido inclui a compreensão de que a pesquisa provavelmente não trará benefícios para eles, mas que pode beneficiar futuros pacientes.

No nível institucional, a FDA conta com **Institutional Review Boards** (IRB, Juntas Revisoras Institucionais) ou **Independent Ethics Committees** (IEC, Comitês de Ética Independentes), órgãos independentes, para assegurar os direitos e o bem-estar dos participantes de ensaios clínicos. As regulamentações da FDA determinam a revisão das questões legais e éticas dos protocolos de estudo clínico por um IRB/IEC. Essas regulamentações dão aos IRB/IEC autoridade para aprovar, exigir a modificação ou reprovar a pesquisa em seres humanos. Especificamente, o IRB/IEC deve determinar se a pesquisa proposta:

- Minimiza os riscos para seres humanos
- Representa risco razoável em relação ao benefício previsto e ao possível ganho científico da pesquisa
- Inclui a seleção imparcial de voluntários
- Assegura um processo de consentimento livre e esclarecido efetivo
- Inclui a proteção de populações vulneráveis, como crianças e pessoas com incapacidade mental

A supervisão e a aprovação pelo IRB/IEC começam antes do início dos ensaios em seres humanos e continuam durante toda a sua duração. O quadro de membros de um IRB/IEC é formado por cinco ou mais especialistas e leigos de várias áreas. As regulamentações federais estipulam que o quadro do IRB deve incluir pelo menos um membro que tenha experiência principal em uma área científica, um membro com experiência primária em uma área não-científica e outro que não tenha vínculo com a instituição que supervisiona o protocolo de pesquisa clínica. Além disso, as qualificações dos outros membros devem permitir que o IRB avalie propostas de pesquisa em termos de exigências institucionais, leis aplicáveis, padrões de prática profissional e atitudes da comunidade. Assim, muitos IRB incluem sacerdotes, assistentes sociais e advogados, além de médicos, cientistas e outros profissionais de saúde.

AVALIAÇÃO E DESENVOLVIMENTO CLÍNICO DOS FÁRMACOS

A investigação de um novo candidato a fármaco tem várias fases, começando com a avaliação pré-clínica e prosseguindo até a fase III dos estudos clínicos. Ao fim desse processo, a FDA pode avaliar a aprovação da molécula como novo fármaco.

AUTORIZAÇÃO PARA INICIAR ENSAIOS CLÍNICOS

A **pesquisa pré-clínica** estabelece a possível eficácia e segurança de um composto para uso em ensaios humanos. Durante essa fase de teste, descrita no Cap. 48, estuda-se um composto para determinar suas ações biológicas, propriedades químicas e metabolismo, e desenvolve-se um processo para sua síntese e purificação.

A Conferência Internacional de Harmonização (CIH) estabeleceu exigências para os estudos em animais empregados para respaldar diferentes tipos de ensaios clínicos. Os estudos primários usados para apoiar o desenvolvimento clínico de fármacos são estudos de toxicidade em animais e investigações sobre a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção do composto. Como foi descrito no Cap. 48, a duração dos estudos em animais é determinada pela extensão dos ensaios clínicos. Os testes de curta duração (2 a 4 semanas) costumam ser usados para apoiar os ensaios clínicos iniciais, ao passo que podem ser necessários estudos durante até 9 a 12 meses para respaldar os grandes ensaios da fase III nos quais os pacientes podem receber o fármaco investigado durante vários meses. Muitos possíveis candidatos a fármacos não chegam à fase de ensaio em seres humanos ou têm o teste clínico interrompido por causa de possíveis achados adversos relativos à segurança nos estudos em animais.

O mecanismo de solicitação da aprovação para iniciar ensaios clínicos nos Estados Unidos é a apresentação à FDA de um pedido de registro de **Investigational New Drug** (IND, Novo Fármaco em Investigação). O IND contém dados dos estudos pré-clínicos, dados de investigações clínicas prévias (se disponíveis), o protocolo proposto para ensaios em seres humanos e outras informações secundárias. O IND também contém um documento denominado **Clinical Investigator's Brochure** (CIB, Livreto do Investigador Clínico). O CIB é fornecido aos reguladores, pesquisadores clínicos e IRB/IEC; contém um resumo de todas as informações disponíveis sobre o fármaco investigado e pode ter centenas de páginas. O IND também deve conter informações sobre a composição e a estabilidade do fármaco e indicações de que pode ser fabricado em lotes homogêneos para ensaios clínicos. O IND não concede permissão ao fabricante para comercializar um fármaco. Em vez disso, concede dispensa de uma lei federal que proíbe o comércio interestadual de fármacos não aprovados; essa dispensa é necessária para a investigação clínica multicêntrica. Os IND comerciais são apresentados pelos responsáveis com o objetivo de obter aprovação para comercialização e venda de um novo fármaco. Solicitações sem fins comerciais, como **IND de Pesquisador**, **de Uso de Emergência** e **de Tratamento**, são usadas para diferentes propósitos, descritos adiante.

A FDA deve rever o IND em 30 dias e decidir se podem ser iniciados ensaios em seres humanos. A Fig. 49.3 é um fluxograma que mostra o processo usado pela FDA para rever um IND. As áreas incluem **revisão química**, **revisão farmacológica/toxicológica** e **revisão médica**. A revisão química avalia a estabilidade do fármaco e a reprodutibilidade da síntese e purificação. Em particular, os avaliadores revêem diferenças químicas ou de fabricação entre o material proposto para uso clínico e o material usado nos ensaios toxicológicos em animais. A revisão farmacológica/toxicológica avalia dados farmacológicos e toxicológicos em animais; essa revisão contém um resumo integrado das possíveis preocupações de segurança. A revisão médica avalia todos os dados relevantes para o protocolo de ensaio clínico proposto a fim de assegurar que os participantes não sejam expostos a risco indevido. Os revisores médicos também podem determinar a probabilidade de os estudos clínicos propostos oferecerem resultados suficientemente concretos para respaldar os ensaios clínicos subseqüentes.

Se a revisão do IND não identificar problemas com a segurança, o IND é considerado aberto ou ativo após o período de espera de 30 dias. Se a revisão mostrar a possibilidade de risco excessivo para os participantes, a FDA entra em contato com o responsável e expede uma **suspensão clínica** (*clinical hold*), impedindo o início de estudos em seres humanos. O responsável deve resolver qualquer problema antes que a suspensão clínica seja revogada. A suspensão clínica pode ser expedida a qualquer momento durante o desenvolvimento clínico de um fármaco; essa suspensão pode ser ocasionada por novos

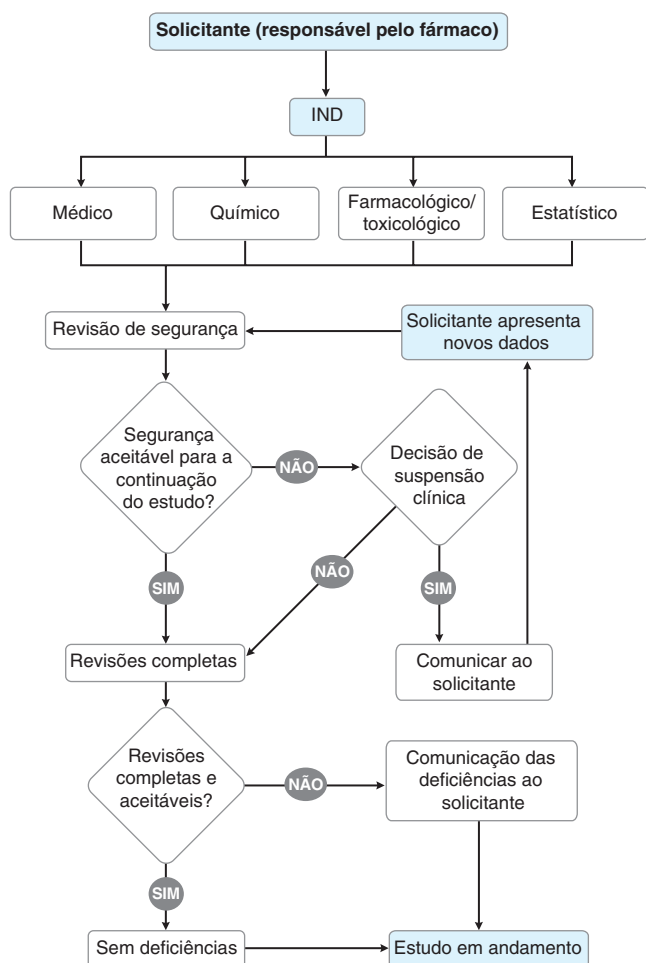



Fig. 49.3 Processo de revisão de novo fármaco em investigação. Quando é apresentado um IND, a FDA tem 30 dias para rever o pedido. Este fluxograma mostra o processo de revisão interna realizado pela FDA. O responsável pelo fármaco apresenta dados médicos, químicos, farmacológicos/toxicológicos e estatísticos sobre o composto; esses dados são revistos por comitês separados na FDA. Caso a segurança do composto seja considerada aceitável, o IND é aprovado após a conclusão da solicitação. Se a segurança do composto for considerada inaceitável para ensaios clínicos ou se forem necessários mais dados, o responsável tem a oportunidade de apresentar novos resultados para outro teste. Em alguns casos, é concedida permissão para que o estudo prossiga enquanto o responsável resolve as deficiências (*não mostrado*). Os *quadros azuis* correspondem às ações do responsável pelo fármaco; os *quadros brancos* correspondem às ações da FDA.

achados obtidos em estudos com animais, dados clínicos que indiquem um perfil de risco inaceitável ou a constatação de que o solicitante não revelou com exatidão o risco do estudo para pesquisadores ou voluntários.

Durante todo o processo de desenvolvimento do fármaco, os responsáveis pelo programa têm a oportunidade de consultar as agências reguladoras em reuniões formais. As reuniões podem ser realizadas para obter informação sobre vários tópicos, como a aceitabilidade de um processo de fabricação, a idealização de estudos pré-clínicos ou ensaios clínicos, ou a escolha de critérios de avaliação apropriados para respaldar a aprovação final do fármaco.

ENSAIOS CLÍNICOS

Após a expedição do IND e a aprovação do protocolo de estudo pelo IRB, os estudos clínicos prosseguem em três fases (ver Quadro 49.2). Os protocolos do ensaio devem ser organizados para oferecer respostas fidedignas a questões específicas e devem considerar o seguinte:

- As variáveis de resultado definidas de antemão que podem ser medidas e têm validade científica
- Se é possível haver um grupo de controle e que tratamentos, caso haja algum, devem ser usados no grupo de controle
- A facilidade de mascaramento para voluntários e pesquisadores (duplo-cego)
- A definição e o âmbito da doença
- O número de locais e de voluntários participantes do ensaio

Os pesquisadores do estudo devem avaliar risco, vieses e fatores de confundimento que afetam o ensaio e incluir medidas para resolver essas questões. O **viés de participante** freqüentemente pode ser resolvido administrando-se um placebo, uma substância inerte com a mesma aparência do fármaco investigado. O **viés de observador** pode ser solucionado por mascaramento, em geral codificando o fármaco e o placebo para ocultar suas identidades, impedindo que os pesquisadores saibam que tratamento cada participante está recebendo. Quando a identidade da intervenção é desconhecida tanto pelo voluntário quanto pelo observador, o estudo é **duplo-cego**.

A variação natural e a remissão espontânea de muitas doenças também confundem os ensaios clínicos. Um **modelo cruzado** (*crossover*), no qual cada grupo de estudo recebe o fármaco testado alternadamente com o placebo, pode evitar a interpretação errada dos resultados decorrente da variação natural no processo da doença. A presença de doenças concomitantes e seu tratamento ou de fatores de risco, conhecidos ou desconhecidos, representa um terceiro fator de confusão importante nos ensaios clínicos. Anamneses cuidadosas e a **randomização dos participantes** podem evitar alguns efeitos desses fatores de risco. Além das estratégias já mencionadas — uso de placebos, estudos cegos, modelo cruzado e randomização — uma amostra grande ajuda a diminuir o efeito desses fatores. Os ensaios da fase III, os estudos essenciais que são o principal amparo para a aprovação regulamentadora, costumam ser chamados de **ensaios principais** e são *estudos duplo-cegos*, *controlados por placebo* e *randomizados*.

O Quadro 49.2 resume o número representativo de participantes, a duração necessária e o propósito de cada fase dos ensaios clínicos.

QUADRO 49.2 Teste Clínico de Fármacos em Seres Humanos

	NÚMERO DE PARTICIPANTES	DURAÇÃO DA FASE	PROPÓSITO
Fase I	20-100	Alguns meses	Principalmente segurança
Fase II	Até algumas centenas	Alguns meses a 2 anos	Eficácia e segurança a curto prazo
Fase III	Algumas centenas a alguns milhares	1-4 anos	Segurança, posologia, eficácia

Estudos da Fase I

Os **estudos da fase I** geralmente incluem de 20 a 100 participantes normais e saudáveis e destinam-se a determinar a segurança e a tolerabilidade de um fármaco. Quando se esperam altos níveis de toxicidade, como em muitos fármacos usados no tratamento do câncer, podem ser usados pacientes com a doença-alvo em lugar de voluntários saudáveis. O foco da fase I é o efeito geral e a cinética do fármaco no corpo, inclusive a **dose máxima tolerada**, absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Para determinar o efeito de doses variadas, inicialmente são administradas doses cujo efeito deve ser pequeno, que depois são aumentadas aos poucos.

O principal objetivo na fase I é determinar a segurança, a toxicidade, a cinética e os principais efeitos adversos. Os estudos podem incluir **ensaios não-cegos**, nos quais tanto o participante quanto o pesquisador estão cientes do que está sendo administrado. Os estudos da fase I devem oferecer informações suficientes sobre a farmacocinética para determinar o modelo dos estudos da fase II válidos cientificamente. Por exemplo, o conhecimento do volume de distribuição e da depuração do fármaco permite que os idealizadores do estudo determinem uma dose de manutenção apropriada e a freqüência de administração nos ensaios das fases II e III.

Embora os ensaios da fase I sejam concentrados na segurança e na tolerabilidade, cada vez mais são usados **biomarcadores** do efeito farmacológico desejado para obter dados sobre a possível eficácia da molécula no início do desenvolvimento. Um exemplo de um marcador simples seria a determinação do fenótipo dos linfócitos no sangue periférico, no caso de agentes destinados a inibir as células B; em um sentido mais amplo, ensaios celulares ou bioquímicos são usados para detectar se o fármaco proporcionou controle efetivo da enzima ou do tecido desejado.

Um conceito relativamente novo no desenvolvimento clínico é o uso de estudos "pré-fase I", que são realizados sob um **IND de investigação**. Essa conduta permite que o pesquisador clínico faça investigações clínicas muito limitadas com base em uma pequena quantidade de dados sobre as características químicas e toxicológicas em animais. Essas investigações clínicas iniciais são limitadas a baixas doses e a durações muito curtas de tratamento (no máximo alguns dias). Espera-se que facilitem o desenvolvimento eficiente do fármaco, permitindo que os pesquisadores testem hipóteses específicas em seres humanos com mais eficiência.

Estudos da Fase II

Os **estudos da fase II** podem incluir até várias centenas de participantes com o distúrbio de interesse. Os ensaios clínicos da fase II têm vários objetivos, inclusive a aquisição de dados preliminares sobre a efetividade do fármaco para tratamento de um distúrbio específico. Como os ensaios da fase I, os ensaios da fase II continuam a monitorar a segurança. Como o número de pacientes participantes dos estudos da fase II é maior, eles são capazes de detectar eventos adversos menos comuns. Os estudos da fase II também avaliam a relação **dose-resposta** e a posologia, que são fundamentais para determinar a dose (ou doses) e a freqüência de administração ideais.

Um modelo típico da fase II pode adotar ensaios **unicegos** ou **duplo-cegos** nos quais o fármaco de interesse é avaliado em relação ao placebo e/ou um tratamento existente. Em geral, o ensaio compara várias posologias para determinar a faixa de dose ideal e obter informações sobre toxicidade. Os resultados da fase II são fundamentais para elaborar um protocolo específico para os estudos da fase III. Os resultados da fase II também podem ser usados para indicar outros dados que devem ser reunidos na fase III, como a monitoração das provas de função hepática se os dados da fase II sugerirem possível hepatotoxicidade.

Estudos da Fase III

Os **estudos da fase III** incluem a participação de centenas a milhares de pacientes e são realizados em vários locais e em circunstâncias semelhantes às quais o fármaco será usado se aprovado. Baseiam-se em **critérios de avaliação clínicos** (também conhecidos como **critérios de avaliação primários**) ou em **critérios de avaliação substitutos** (também conhecidos como **critérios de avaliação secundários**). Os exemplos de critérios de avaliação primários incluem sobrevida, melhora da capacidade funcional do paciente ou melhora do bem-estar. Os exemplos de critérios de avaliação substitutos incluem indicadores de regressão da doença, como redução dos níveis plasmáticos de marcadores bioquímicos (p. ex., glicose e colesterol LDL), aumento do débito cardíaco ou redução do tamanho de um tumor. *Embora costume ser mais fácil avaliar os critérios substitutos, a aprovação do fármaco geralmente depende da demonstração de efetividade na melhora dos critérios de avaliação primários.*

Para diferenciar entre efeitos verdadeiros, efeitos placebo e variações naturais no curso da doença, os estudos da fase III costumam empregar ensaios duplo-cegos, controlados e randomizados com múltiplos participantes. Em vista do grande número de pacientes estudados, esses ensaios costumam oferecer uma base adequada para extrapolação dos resultados para a população em geral.

Antes do início dos ensaios da fase III, o solicitante e a FDA realizam uma **reunião de "Final de Fase II"**. O propósito dessa reunião é determinar a segurança do avanço para estudos da fase III e consolidar os objetivos e os modelos do estudo. Antes da reunião de "Final de Fase II", a FDA incentiva os solicitantes a apresentarem dados pré-clínicos que amparem a indicação clínica do fármaco, dados químicos, dados em animais, resultados dos estudos nas fases I e II, métodos estatísticos e protocolos para os estudos da fase III, além da classificação proposta para o fármaco.

A FDA exige o cumprimento satisfatório dos critérios de avaliação especificados, que costumam ser determinados pela própria FDA ou em conjunto com o responsável pelo fármaco. Se os resultados dos ensaios das fases I e II não satisfizerem essas exigências, a FDA pode exigir outros estudos ou emitir uma suspensão clínica antes de permitir o início das investigações da fase III.

PROCESSO DE APROVAÇÃO DO FÁRMACO

REVISÃO DA FDA

A aprovação de novos fármacos nos Estados Unidos baseia-se no NDA. O NDA deve conter todos os dados relevantes reunidos pelo solicitante durante a pesquisa e o desenvolvimento do novo fármaco proposto. Dessa forma, os dados reunidos para o IND são integrados ao NDA. A FDA exige que todo NDA contenha os seguintes itens: índice, sumário, química, controle de fabricação e qualidade, amostras, validação de métodos, embalagem e rotulagem, farmacologia e toxicologia não-clínica, farmacocinética humana, metabolismo e biodis-

ponibilidade, microbiologia, dados clínicos, relatório de atualização de segurança (em geral apresentado 120 dias após a apresentação do NDA), informações estatísticas, tabelas dos casos, fichas clínicas, informações de patente, certificação de patente e outras informações. O NDA típico tem mais de 1.000 páginas. Para facilitar a apresentação desses dados às agências reguladoras de diversos países, é usado um formato chamado de **Common Technical Document** (**CTD**, Documento Técnico Comum).

O NDA, recebido pela FDA, é encaminhado para uma divisão de revisão específica de acordo com a indicação proposta do fármaco. Primeiro, a equipe determina se a revisão do NDA será prioritária ou convencional. A revisão prioritária é feita quando há necessidades médicas não atendidas e não existem outras terapias comercializadas que tenham qualidades terapêuticas similares. A FDA procura concluir todas as revisões prioritárias em 6 meses e todas as revisões convencionais em 10 meses. O NDA também é submetido a revisão preliminar para avaliar se as informações apresentadas são completas.

A FDA organiza essa revisão em diversas categorias, que podem incluir **revisões médica, biofarmacêutica, estatística, farmacológica, química e microbiológica**. Em cada um desses grupos, os especialistas da FDA revêem os dados apresentados à agência e avaliam a segurança e a eficácia do novo fármaco proposto. O fluxograma da Fig. 49.4 apresenta o processo usado pela FDA para avaliação de um NDA.

Além das revisões internas, a FDA também pode solicitar a avaliação de **comitês consultivos externos**. Esses comitês oferecem informações de fora da FDA e permitem a consulta a especialistas externos de uma área específica. Embora a FDA geralmente inclua as recomendações dos comitês consultivos em suas decisões, essas opiniões externas não são obrigatórias.

Durante o processo de revisão, a FDA mantém comunicação constante com o solicitante a respeito de questões científicas ou de outras questões que surjam durante a revisão. O solicitante e a agência reúnem-se, sobretudo se houver necessidade de mais dados. A FDA costuma fazer ao responsável perguntas por escrito, e este pode enviar outros dados ou uma nova análise de dados já disponíveis para ajudar a resolver essas questões. O acréscimo de muitas informações novas é considerado uma emenda ao NDA e pode aumentar o tempo para aprovação.

Fig. 49.4 Processo de revisão de pedido de registro de novo fármaco. Quando do pedido de registro de um novo fármaco (NDA), o responsável apresenta dados sobre as características médicas, farmacológicas, químicas, biofarmacêuticas, estatísticas e microbiológicas; esses dados são revistos por comitês separados na FDA. A FDA ou um FDA Advisory Committee (opcional) pode reunir-se com o responsável. Se a revisão for completa e aceitável, o pedido de registro do fármaco é reavaliado para verificar se a bula (instruções oficiais de uso) é aceitável. Os locais de fabricação e dos ensaios clínicos importantes também são reavaliados. Os *quadros azuis* correspondem às ações do responsável pelo fármaco; os *quadros brancos* correspondem às ações da FDA.

APROVAÇÃO DA FDA

A FDA pode tomar três medidas possíveis em relação a um NDA – um NDA pode ser **aprovado**, **reprovado** ou designado como **"aprovável"**. Se a Agência reprovar um NDA ou considerá-lo aprovável, deve arrolar as deficiências no pedido de registro e sugerir alterações. Muitas vezes, a FDA reúne-se com o solicitante para discutir os passos a serem tomados para garantir a aprovação. Pedidos de registro "reprovados" podem exigir a realização de novos estudos significativos, e muitas vezes são abandonados. Em geral, os pedidos de registro "aprováveis" necessitam de modificações relativamente pequenas do NDA, mas também podem exigir novas análises ou outros dados de apoio.

De modo geral, de cada 100 IND apresentados, 70 concluem os ensaios na fase I e prosseguem para a fase II; cerca de 33 concluem a fase II e prosseguem para a fase III; 25 a 30 concluem a fase III e 20 são, finalmente, aprovados para comercialização.

APROVAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Antes que os fármacos possam ser vendidos em outros países, devem ser avaliados e aprovados pelas autoridades reguladoras competentes do país. Em alguns países, isso pode incluir uma ampla revisão de todos os dados, semelhante à revisão do NDA. Em outros países, a revisão pode ser mais limitada se o fármaco já tiver sido aprovado em um dos principais mercados estrangeiros (Estados Unidos, Europa e Japão). Durante essas revisões, a autoridade reguladora pode exigir outros tipos de estudos que não foram exigidos nos Estados Unidos. Além disso, as agências reguladoras mundiais podem ter métodos diferentes em relação ao tipo e à quantidade de

dados necessários na rotulagem do produto. Na Europa, muitos fármacos são avaliados primeiro pela **European Medicines Evaluation Agency** e, depois, aprovados pela **União Européia**. No Canadá, a **Health Canada** administra as regulamentações incluídas no **Canadian Food and Drugs Act**. No Japão, a aprovação de novos fármacos é concedida pelo **Ministry of Health and Welfare**.

SITUAÇÕES ESPECIAIS

A condição de **desenvolvimento e aprovação acelerada** ou **"tramitação rápida"** pode ser atribuída a produtos considerados promissores para satisfazer a necessidade médica de uma doença grave ou que coloca a vida em risco. No caso de um fármaco assim classificado, a aprovação pode ser concedida com base na avaliação de critérios substitutos. Um período de revisão acelerada para esse tipo de NDA pode ser de apenas 6 meses, em comparação com o tempo de revisão convencional de 10 a 12 meses. Como uma condição para a revisão e aprovação acelerada, a FDA pode exigir que o patrocinador faça estudos pós-aprovação (fase IV) para definir melhor o benefício clínico e a segurança do fármaco. Caso esses estudos não confirmem o benefício clínico ou a segurança, a FDA pode anular a aprovação sem o processo que ocorreria nos fármacos aprovados da forma convencional.

A FDA tem regulamentações específicas para o desenvolvimento e a aprovação de fármacos para **doenças órfãs**, definidas como doenças que afetam menos de 200.000 pessoas nos Estados Unidos. Sem outros incentivos, as indústrias farmacêuticas não teriam interesse em desenvolver produtos para mercados tão pequenos. Na tentativa de estimular o desenvolvimento de fármacos para doenças raras, o Congresso aprovou o **Orphan Drug Act** em 1983. A lei oferece incentivos financeiros às indústrias que desenvolverem fármacos órfãos. Além disso, esse fármaco recebe aprovação exclusiva para a indicação órfã durante 7 anos. Desde 1983, a FDA aprovou mais de 180 produtos desse tipo. Os exemplos são:

- Infliximab — para doença de Crohn
- Talidomida — para sintomas inflamatórios na hanseníase
- Denileucina diftitox — para uso no linfoma de células T cutâneo após o fracasso de outros tratamentos
- Atovaquona — para pneumonia por *Pneumocystis carinii*

A FDA criou **protocolos de uso compassivo**, também conhecidos como pedidos de registro de novos fármacos em investigação para tratamento (**IND para tratamento**), para ampliar o acesso aos fármacos em investigação. Esses protocolos permitem o uso de terapias em investigação promissoras, antes da aprovação geral, em pacientes muito doentes, não elegíveis para o ensaio clínico em andamento. Três condições devem ser atendidas para que um fármaco em investigação seja elegível para o protocolo de uso compassivo: (1) o fármaco deve mostrar sinais preliminares de eficácia; (2) deve haver risco de morte dos pacientes ou de rápido avanço da doença em alguns meses ou ainda de morte prematura sem tratamento, e (3) não deve haver tratamento aprovado comparável para a doença naquele estádio.

ROTULAGEM DO FÁRMACO

Os órgãos reguladores de cada país estipulam o formato e a organização padrões para a rotulagem de um fármaco aprovado. A **bula** deve incluir os nomes comercial e químico do fármaco, fórmula e ingredientes, farmacologia clínica, indicações e uso, contra-indicações, advertências, precauções, reações adversas, potencial de abuso/dependência do fármaco, superdosagem, posologia, freqüência e via de administração, além da apresentação. Nos Estados Unidos, essa informação também é conhecida como **encarte**. Quando um novo fármaco aproxima-se da aprovação, a FDA revê e negocia a bula final com o responsável para garantir que as informações sejam justificadas pelos dados apresentados no NDA. Para fornecer informações mais acessíveis sobre o fármaco, a FDA determinou a organização da bula, que oferece informações essenciais em formato padronizado aos profissionais. A Fig. 49.5 mostra um exemplo de bula.

As agências reguladoras podem usar outros métodos para garantir a clara informação das características importantes do fármaco. Por exemplo, nos Estados Unidos, as bulas dos fármacos que têm alguns riscos de segurança incluem um **"quadro preto" de advertência**, no qual são exibidas informações essenciais de segurança bem visíveis. Além disso, a FDA pode exigir que os patrocinadores criem **Guias de Medicação**, que devem ser distribuídos aos pacientes; esses guias contêm informações essenciais de segurança em linguagem simples.

NOME DO FÁRMACO

Outra face da aprovação de um fármaco inclui a sua denominação. Um fármaco é conhecido por dois nomes principais, o **nome genérico** e o **nome de marca** (ou **nome comercial**). O nome genérico baseia-se no nome químico e não é protegido por uma marca comercial. No entanto, deve ser aprovado e registrado no **U.S. Patent and Trademark Office** (PTO). Por exemplo, citrato de sildenafil é o nome genérico do Viagra. Por outro lado, o nome de marca refere-se ao nome exclusivo de uma substância ou fármaco que pertence a uma indústria de acordo com a lei de marca registrada, sem levar em conta o registro no PTO. Viagra é o nome comercial do citrato de sildenafil.

OUTRAS INDICAÇÕES

Uma vez aprovado um fármaco, os médicos e alguns outros profissionais de saúde podem prescrevê-lo em várias doses ou posologias. Os profissionais também podem prescrever o fármaco para indicações clínicas não aprovadas (***off-label use***). Os médicos também têm permissão para realizar estudos investigativos com o fármaco, desde que sigam as regras do consentimento livre e esclarecido e tenham a aprovação do IRB. Embora os profissionais de saúde possam usar o fármaco para indicações não aprovadas, esse uso pode sujeitá-los a um processo por erro médico, assim como qualquer outra decisão sobre o tratamento. No entanto, as indústrias farmacêuticas só podem comercializar o fármaco para as indicações aprovadas pela FDA. As regulamentações atuais proíbem as indústrias farmacêuticas de fornecerem materiais de comercialização, inclusive artigos científicos, sobre o uso para indicações clínicas não aprovadas de um fármaco, exceto se solicitados pelo médico. Para comercializar um fármaco para uma nova indicação, a indústria farmacêutica deve realizar outro programa de desenvolvimento a fim de comprovar a segurança e a eficácia do fármaco para aquela nova indicação. Em seguida, esses dados são apresentados às autoridades regulamentadoras e submetidos a outra revisão antes da aprovação da nova indicação.

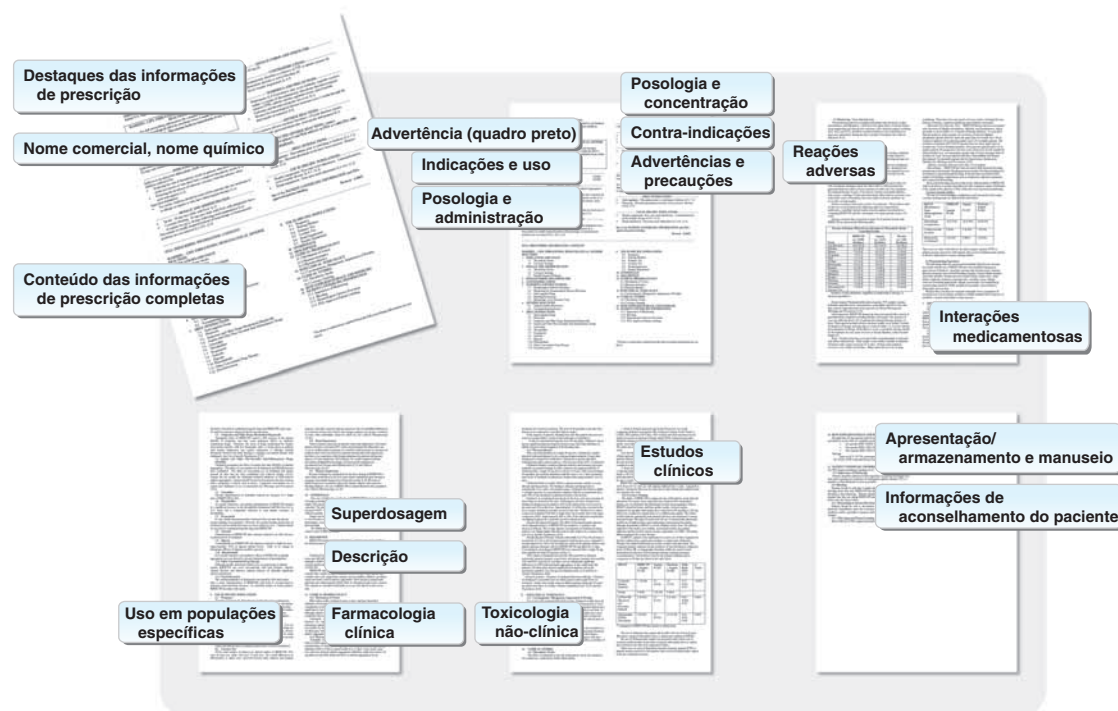



Fig. 49.5 Exemplo de bula. A bula contém várias seções obrigatórias, que são destacadas. Essas seções incluem os nomes comercial e químico do fármaco, informações sobre prescrição destacadas, "quadro preto" de advertência, indicações e uso, posologia e administração, formas farmacêuticas e concentrações, contra-indicações, advertências e precauções, reações adversas, interações medicamentosas, uso em populações específicas, superdosagem, abuso/dependência de fármacos (*não mostrados para esse fármaco*), descrição (que freqüentemente contém a estrutura molecular), farmacologia clínica, toxicologia não-clínica, estudos clínicos, apresentação (p. ex., comprimido, líquido) e manuseio, além de informações de aconselhamento do paciente.

ASPECTOS REGULADORES DA PRODUÇÃO E DO CONTROLE DE QUALIDADE DE FÁRMACOS

Além da comprovação da segurança e da eficácia do fármaco, a obediência às regulamentações da FDA para fabricação também é um requisito para aprovação. As diretrizes de **"Boas Práticas de Fabricação"** (BPF) regem a gestão e o controle de qualidade em todos os aspectos da fabricação de fármacos, e a FDA faz inspeções sem aviso prévio das fábricas para verificar o seu cumprimento. As regulamentações da FDA especificam os níveis de tolerância a impurezas, procedimentos de controle de qualidade e teste de lotes por amostragem.

A indústria deve obter aprovação prévia da FDA para implementar mudanças no processo de fabricação que, segundo a FDA, possam afetar a segurança ou a efetividade de um fármaco em razão de alterações na sua identidade, concentração, qualidade, pureza ou potência. Outras modificações podem ser implementadas com ou sem a apresentação de um NDA suplementar. As alterações que não exigem suplementação podem ser registradas no relatório apresentado anualmente à FDA ou em outra data determinada pela agência.

MEDICAMENTOS GENÉRICOS

A FDA também supervisiona a aprovação de **medicamentos genéricos**, que a agência define como medicamentos comparáveis aos fármacos inovadores em posologia, segurança, concentração, via de administração, qualidade, características de desempenho e uso pretendido. De acordo com o **Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act** (Lei de Competição de Preço de Medicamentos e Restauração da Vigência de Patentes) de 1984, também conhecido como **Hatch-Waxman Act**, uma indústria pode apresentar um **Abbreviated New Drug Application** (**ANDA**, Pedido Abreviado de Registro de Novo Medicamento) antes de expirar a patente do nome comercial. No entanto, a indústria deve aguardar que expire a patente original antes de comercializar uma versão genérica. A primeira indústria a apresentar um ANDA tem o direito exclusivo de comercializar o medicamento genérico por 180 dias.

Os ANDA para medicamentos genéricos não precisam apresentar dados sobre segurança e eficácia, porque isso já foi feito no NDA do fármaco inovador. Para estabelecer a **bioequivalência**, exigida no ANDA, os solicitantes podem apresentar uma comparação de formulação, teste comparativo de dissolução (quando há correlação conhecida entre efeitos *in vitro* e *in vivo*), teste de bioequivalência *in vivo* (comparando a velocidade e o grau de absorção do genérico e do produto de referência) e, no caso de produtos que não são absorvidos classicamente, avaliação comparativa pareada da efetividade com base nos critérios de avaliação clínicos.

Além disso, o solicitante do ANDA deve comprovar que seus processos e unidades de fabricação, bem como unidades de testagem externa ou de embalagem, estão de acordo com as regulamentações federais das **BPF**.

MEDICAMENTOS E SUPLEMENTOS DE VENDA LIVRE

Em 1951, a **Durham-Humphrey Amendment** (Emenda Durham-Humphrey) ao Food, Drug and Cosmetic Act definiu os

fármacos que exigem prescrição como aqueles cujo uso só é seguro sob supervisão profissional. Para determinar os fármacos que não necessitam de prescrição, a FDA examina a toxicidade do fármaco e a facilidade do autodiagnóstico de um distúrbio. Como os medicamentos de venda livre (**VL**) são comercializados em doses menores do que seus correspondentes que exigem prescrição e são usados principalmente para tratar os sintomas da doença, a FDA exige que as bulas contenham:

- Usos indicados do produto, além dos seus efeitos
- Orientações adequadas de uso
- Advertências contra o uso inseguro
- Efeitos adversos

Embora haja um risco de mau uso dos medicamentos VL ou de erro de diagnóstico na ausência de supervisão médica, a maior disponibilidade desses produtos permitiu que muitos cidadãos norte-americanos tivessem acesso a tratamentos efetivos e de custo relativamente baixo.

O **Dietary Supplement Health and Education Act** (Lei de Educação e Saúde dos Suplementos Alimentares) de 1994 define um **suplemento alimentar** como qualquer produto destinado à ingestão como suplemento da alimentação, inclusive vitaminas, minerais, ervas, vegetais, outras substâncias derivadas de plantas, aminoácidos, concentrados, metabólitos e constituintes e extratos dessas substâncias. A FDA supervisiona a segurança, a fabricação e as afirmações relativas à saúde dos suplementos alimentares. No entanto, não avalia a eficácia dos suplementos como faz em relação aos fármacos. A agência pode restringir ou suspender a venda de suplementos inseguros, mas precisa demonstrar a insegurança antes de agir. Isso ocorreu recentemente, em dezembro de 2003, quando a FDA anunciou uma regra que bania suplementos alimentares contendo alcalóides da efedrina (**efedra**), após revisão do grande número de eventos adversos (inclusive mortes) associados a esses produtos.

PATENTES DE FÁRMACOS

Uma patente pode conferir proteção legal à composição de um fármaco, seu uso ou processo de fabricação. As **patentes de composição farmacêutica** concedem direitos exclusivos sobre uma substância química específica ou diversas substâncias e podem aludir à síntese ou possíveis usos. As **patentes de uso** concedem direitos exclusivos para um tipo de composto em uma área terapêutica específica. As **patentes de processo** concedem direitos exclusivos ao processo completo de síntese de um composto.

A lei estadunidense concede patente a uma tecnologia que seja nova, útil e não seja óbvia a uma pessoa com experiência apropriada. Essa tecnologia pode não ser publicamente revelada por mais de um ano, mesmo por aqueles que solicitam o registro da patente. A solicitação de registro de uma patente requer que o solicitante exponha todo o trabalho já realizado naquele campo por qualquer pessoa, bem como o uso previsto da tecnologia no momento. Nos Estados Unidos, as patentes são válidas por 17 anos a partir da data de concessão, se registradas antes de junho de 1995, e por um período de 20 anos a partir da data de registro, se registradas após junho de 1995.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Leis e regulamentações específicas foram implantadas para permitir o desenvolvimento de novos fármacos, ao mesmo tempo assegurando privacidade e segurança para os indivíduos participantes dos ensaios clínicos. A aprovação regulamentadora de novos fármacos sucede um processo longo de estudos pré-clínicos e clínicos. Cada fase do desenvolvimento fornece informações críticas que definem o protocolo do estudo para investigações subseqüentes. No entanto, nenhum conjunto de dados em animais e clínicos pode garantir a segurança completa de todos os futuros pacientes. Assim, a FDA e os fabricantes de medicamentos continuam a monitorar os efeitos adversos, os processos de fabricação e a segurança geral de um fármaco ao longo de toda sua vida (ver Cap. 50). No futuro, haverá maior ênfase na avaliação da segurança de novos medicamentos, tanto durante os ensaios clínicos quanto depois da aprovação do fármaco e a introdução em populações maiores e mais diversas de pacientes.

■ *Leituras Sugeridas*

Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, United States Department of Health and Human Services. The CDER Handbook. Revised 03/16/98. Available at http://www.fda.gov/cder/handbook/. (*Descrição dos processos pelos quais a FDA avalia e regula os fármacos, inclusive a avaliação de novas substâncias e o monitoramento pós-comercialização da segurança e da efetividade delas.*)

Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998;338:1397–1404. (*Estudo randomizado, controlado, duplo-cego e de fase III da eficácia e da segurança do sildenafil no tratamento da disfunção erétil.*)

Nightingale SL. Viagra approval information on the Internet [from the Food and Drug Administration]. *JAMA* 1998;279:1684. (*Resumo dos fundamentos da aprovação do sildenafil pela FDA, com links da Internet que apresentam revisões da substância, carta de aprovação, rotulagem profissional e informações para os consumidores.*)

Salonia A, Rigatti P, Montorsi F. Sildenafil in erectile dysfunction: a critical review. *Curr Med Res Opin* 2003;19:241–262. (*Revisão da literatura clínica sobre o sildenafil, dando ênfase aos resultados dos estudos pós-comercialização da efetividade e da segurança do sildenafil.*)

50

Detecção Sistemática de Eventos Adversos em Fármacos Comercializados

Jerry Avorn

Introdução
Caso
Desafios na Avaliação da Segurança dos Fármacos
Tamanho e Generalização do Estudo
Critérios de Avaliação Substitutos e Comparadores
Duração e Estudos Pós-Aprovação
Farmacoepidemiologia
Fontes de Dados sobre Farmacoepidemiologia
Relatos Espontâneos
Bancos de Dados Automatizados
Registros de Pacientes
Estudos *Ad Hoc*
Estratégias de Estudo
Estudos de Coorte e Caso-Controle
Avaliação de Risco
Questões no Delineamento e na Interpretação do Estudo
Averiguação de Exposição ao Fármaco e Desfechos
Confundimento por Indicação
Viés de Seleção
O Efeito "Usuário Saudável"
Interpretação do Significado Estatístico
Efeitos Adversos dos Fármacos e o Sistema de Atenção à Saúde
Equilíbrio entre Benefícios e Riscos
O Papel da FDA
Questões Legais e Éticas
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

A ação dos medicamentos se deve à interferência em um ou mais aspectos da função molecular e celular. Raramente, ou nunca, isso é possível sem que também haja um efeito indesejado, causado por essa perturbação ou por outra ação, talvez inesperada, do fármaco. Como todos os fármacos têm riscos, o objetivo da farmacoterapia não pode ser a prescrição sem risco, mas sim assegurar que os riscos do tratamento sejam os mais baixos possíveis e adequados ao benefício clínico do medicamento.

Alguns efeitos adversos de um fármaco são notados durante o início de seu desenvolvimento e costumam ser provocados exatamente pelo mesmo mecanismo responsável pelo efeito terapêutico (por ex., quimioterapia citotóxica do câncer). Mesmo nessas situações, porém, é preciso saber como esses efeitos adversos esperados manifestar-se-ão quando o fármaco for usado em larga escala — em termos de freqüência e intensidade. Após a aprovação de um fármaco para uso clínico, o objetivo passa a ser a detecção e a quantificação dos riscos do modo mais rápido e rigoroso possível.

Recentemente, eventos adversos graves ou com risco de vida levaram à retirada do mercado de fármacos muito usados. Esse fato aumentou a sensibilidade de clínicos e pacientes ao emergente campo da farmacoepidemiologia — a avaliação dos efeitos do fármaco em grandes populações de pacientes do "mundo real". Os avanços da informática e das técnicas de análise nesse campo prometem melhorar o conhecimento dos riscos freqüentemente inevitáveis dos fármacos para que sejam mais bem compreendidos e, depois, empregados para usar os benefícios de um fármaco em um contexto apropriado e orientar as decisões clínicas e regulamentações.

■ Caso

Edna C. tem 42 anos e diabetes tipo II grave. Ela teve dificuldade em aderir ao uso de insulina, e nas últimas consultas os níveis de hemoglobina A1c estavam elevados demais. O médico tomou conhecimento de uma novidade no tratamento do diabetes, uma nova classe de medicamentos conhecidos como tiazolidinedionas (TZD). Esses fármacos não influenciam a secreção de insulina, mas aumentam sua ação nos tecidos-alvo. Entusiasmado para experimentar e tratar a Sra. C. com esse método, o médico prescreve o primeiro fármaco dessa classe a ser aprovado para uso clínico, a troglitazona (Rezulin). Logo, os níveis sangüíneos de glicose e hemoglobina A1c voltam ao normal e há diminuição da poliúria e da fadiga.

Três meses após o início da troglitazona, a Sra. C. queixa-se de sintomas semelhantes aos da gripe, náusea e perda de apetite. Logo depois, seu marido nota que sua pele está "amarelada". Cinco dias

depois, ela apresenta letargia e icterícia visível. O nível de bilirrubina total é de 10,7 mg/dL (normal, 0,0 a 1,0 mg/dL), e os níveis séricos de transaminase estão 30 vezes acima do limite superior normal. Em uma semana ela encontra-se comatosa e os médicos diagnosticam necrose hepática aguda fulminante, provavelmente causada pela troglitazona. Após se encontrar um doador compatível, a Sr. C. é submetida com sucesso a um transplante de fígado.

Depois de algumas semanas, relatos de casos semelhantes levam os fabricantes ou as autoridades reguladoras a suspender o uso da troglitazona na maioria dos países. O fármaco continua sendo comercializado nos Estados Unidos, onde seus defensores afirmam que os benefícios para a saúde pública da possibilidade de melhor controle do diabetes superam os casos relativamente raros de hepatotoxicidade que o novo medicamento pode causar. Durante esse período, foram descritos dezenas de outros casos de insuficiência hepática induzida pela troglitazona; dois anos depois o fármaco também foi retirado do mercado norte-americano.

Novos agentes da mesma classe (pioglitazona, rosiglitazona) foram introduzidos após a retirada da troglitazona. Embora a estrutura e o mecanismo de ação dessas substâncias sejam semelhantes aos da primeira, não parece haver o mesmo risco de lesão hepática, e elas continuam sendo usadas em larga escala. A Sra. C. está bem com o fígado transplantado, mas é necessário o uso permanente de imunossupressores. O diabetes está muito bem controlado com o uso de insulina e metformina.

QUESTÕES

- **1.** Como são verificados os riscos dos fármacos antes da aprovação pela FDA e quais são os pontos positivos e negativos do processo?
- **2.** Como os médicos e os pacientes tomam conhecimento da freqüência e da intensidade dos efeitos adversos após a aprovação?
- **3.** Como é monitorado o perfil de risco-benefício de um fármaco após o início do uso clínico em larga escala?
- **4.** Considerando-se que todos os medicamentos causam algum efeito adverso, o que é considerado "suficientemente seguro" em relação aos benefícios do fármaco?

DESAFIOS NA AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DOS FÁRMACOS

O ensaio clínico controlado randomizado (ECR) é o paradigma para determinar a eficácia de um fármaco e é o único critério usado pelas agências reguladoras, como a U.S. Food and Drug Administration (FDA), para decidir sobre a aprovação do uso de um novo medicamento. Mas esse valioso instrumento também tem limites, e é importante compreendê-los ao se avaliarem os benefícios e os riscos de um determinado agente.

TAMANHO E GENERALIZAÇÃO DO ESTUDO

Em comparação com o número de pacientes que usarão o fármaco, o número de participantes de ensaios clínicos que respaldam a sua aprovação é relativamente pequeno. Em geral, as decisões sobre a aprovação são tomadas com base em ensaios que incluem 2.000 a 4.000 participantes, ou menos no caso de distúrbios raros. Se um evento adverso específico ocorre apenas uma vez em cada 1.000 pacientes, pode não ocorrer durante os ensaios clínicos. Quando esse evento ocorre, é difícil ou impossível determinar se a taxa de ocorrência é muito maior nos participantes do estudo do que nos controles. Um em 1.000 pode parecer um evento raro, mas se 10 milhões de pessoas usarem o fármaco a cada ano, haveria 10.000 ocorrências anuais do evento adverso. No caso de um efeito adverso que pode ser fatal, como a hepatotoxicidade fulminante, isso pode ter conseqüências importantes do ponto de vista clínico e de saúde pública.

Os participantes dos ensaios clínicos de novos fármacos são quase sempre voluntários — indivíduos que se ofereceram para participar da pesquisa médica e deram seu consentimento livre e esclarecido. Há muitas evidências de que esses indivíduos tendem a ser diferentes dos pacientes típicos que receberão o fármaco em seu uso rotineiro; os participantes de estudos tendem a ser mais jovens, mais saudáveis, mais bem educados e a ter melhor situação socioeconômica. Às vezes isso ocorre por causa da natureza dos voluntários em pesquisas médicas, mas muitas vezes decorre dos critérios de exclusão dos protocolos de estudo. Alguns protocolos proíbem a participação de pacientes acima de uma determinada idade (como 65 ou 70 anos), mesmo que seja esperado maior uso do fármaco por idosos. Os critérios de ingresso freqüentemente excluem pacientes que têm co-morbidades importantes além da doença estudada (assim excluindo aqueles que usam vários outros medicamentos). Embora essa possa ser a forma "mais limpa" de testar a eficácia de um novo agente, há preocupação crescente de que os dados assim gerados tenham limitado a possibilidade de generalização para as populações que mais tarde usarão esses produtos. Outros são excluídos por razões éticas inquestionáveis, como não permitir a participação de gestantes ou crianças na maioria dos ensaios pré-aprovação. No entanto, depois, quando esses pacientes usam os fármacos nos cuidados de rotina, há poucas informações para orientar o seu uso.

Por definição, os ensaios clínicos são realizados por médicos e por equipe de apoio com experiência em pesquisa clínica e em circunstâncias em que essas atividades são comuns. Suas atitudes são guiadas pelos protocolos do estudo que exigem o acompanhamento dos efeitos adversos e da eficácia, garantindo que os pacientes tomem o produto prescrito conforme a orientação. Isso também é muito diferente da rotina em circunstâncias típicas, nas quais a adesão costuma ser bem inferior e a vigilância para detecção precoce de eventos adversos é muito menor.

CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO SUBSTITUTOS E COMPARADORES

Seria difícil adiar a aprovação de todos os novos fármacos anti-hipertensivos até que fosse comprovada a redução das taxas de acidente vascular cerebral, ou não permitir a comercialização de um novo fármaco hipolipemiante até que seja demonstrada a prevenção de infartos do miocárdio. Essa exigência atrasaria a disponibilidade de novas terapias que talvez fossem úteis, além de aumentar ainda mais o seu custo. Conseqüentemente, os novos produtos podem ser aprovados com base no efeito em "critérios de avaliação substitutos", como a pressão arterial no caso dos anti-hipertensivos, níveis séricos de LDL para as estatinas, pressão intra-ocular no caso de fármacos usados no tratamento do glaucoma, ou biomarcadores de crescimento tumoral nos fármacos usados em oncologia. *Embora esse critério possa ser útil para tornar a aprovação de fármacos mais rápida e mais eficiente, depende da associação entre o indicador substituto e o desfecho clínico de interesse*. Estes podem ter boa correlação, mas nem sempre isso acontece. Por exemplo, os antiarrítmicos **encanida** e **flecanida** reduziram o critério de

avaliação indireto de ectopia ventricular após infarto do miocárdio. No entanto, um estudo maior (o ensaio CAST) mostrou que na verdade eles aumentaram a mortalidade nesses pacientes, apesar do sucesso no "tratamento" do indicador substituto.

Sempre que possível, os placebos são o tratamento de comparação preferido por fabricantes e pela FDA. Se for impossível, do ponto de vista ético ou prático, realizar ensaios controlados por placebo (por ex., com um novo fármaco para AIDS ou para o alívio prolongado da dor), usa-se uma substância ativa para comparação. As comparações entre fármaco e placebo produzem os contrastes mais nítidos e a análise estatística mais direta, e não há possibilidade de confusão provocada por eventos terapêuticos ou adversos causados por um agente ativo no grupo de controle. O controle com placebo também permite aprovar novos produtos cuja eficácia seja semelhante à dos fármacos existentes; a realização de estudos de "equivalência" ou de "não-inferioridade" contra tratamentos ativos requer maior número de pacientes e é mais difícil estatisticamente.

No entanto, enquanto a comparação "melhor que placebo" pode ser suficiente para que um fabricante atenda às exigências legais da FDA para aprovação do fármaco, os dados apresentados costumam não atender às expectativas do clínico, do paciente ou do financiador sobre a segurança ou a eficácia comparativa de um novo fármaco. Um novo fármaco pode ter ação melhor do que o placebo, mas é melhor do que um outro tratamento já existente que o médico poderia escolher? Ou é pelo menos igual? O novo fármaco pode causar mais efeitos adversos (por ex., rabdomiólise no caso de uma estatina), mas a incidência é maior do que a observada em tratamentos antigos? E ainda que seja, o novo fármaco também proporciona maior prevenção de eventos cardíacos isquêmicos? Em caso afirmativo, a troca pode ser aceitável; caso contrário, não seria; mas se não houver dados comparativos, não é possível sequer avaliar a questão.

DURAÇÃO E ESTUDOS PÓS-APROVAÇÃO

A duração dos ensaios de eficácia de alguns novos fármacos pode levar apenas 8 a 16 semanas. Embora os critérios de avaliação substitutos ou desfechos indiretos possam ser suficientes para atender a uma definição legal de eficácia, esses ensaios de curta duração podem fornecer poucas informações úteis sobre os benefícios e os riscos depois desse período. Além disso, a FDA requer teste de segurança durante no mínimo 6 meses para um novo fármaco destinado ao uso crônico (sendo crônico definido como qualquer período maior que 6 meses). No entanto, mesmo essa duração do teste de segurança pode ser relativamente curta para um medicamento de administração crônica que pode ser usado durante vários anos.

Às vezes, para aprovar um novo fármaco para uso em larga escala, a FDA pede ao fabricante que realize outros estudos pós-comercialização (às vezes chamados de *estudos de fase IV*) para avaliar questões que não foram resolvidas pelos dados apresentados antes da aprovação. Às vezes, são obtidos novos dados úteis sobre os benefícios e riscos de um fármaco dessa forma. Mas a agência tem pouca autoridade para obrigar o responsável por um fármaco a concluir esses estudos, já que seu principal poder regulador, após a aprovação do fármaco, está limitado à "opção extrema" de ameaçar retirá-lo do mercado — uma medida que muitas vezes não é possível sem outros dados. Todos os anos, a agência faz um relatório informando como os fabricantes estão honrando esses "compromissos pós-comercialização". Um relatório recente do Government Accountability Office notou que até metade dos estudos de segurança pós-comercialização "obrigatórios" solicitados pela agência não havia sido iniciada, mesmo anos após o início do uso do fármaco em larga escala.

FARMACOEPIDEMIOLOGIA

Farmacoepidemiologia é o estudo dos desfechos de um fármaco em grandes populações de pacientes. Para compreender a metodologia é preciso pensar nos efeitos do fármaco sob aspectos diferentes da farmacologia convencional (Quadro 50.1). Essa perspectiva considera a *população* como o sistema experimental estudado. Os medicamentos são introduzidos no sistema como poderiam ser estudados em cultura tecidual, em um paciente ou em um preparado de células isoladas. As diferenças são que nas populações geralmente não há randomização, os desfechos são medidos em termos de probabilidades (ou taxas) de eventos, as decisões interpostas e o comportamento de médicos e pacientes podem modificar o efeito do fármaco, e as escalas usadas na análise são muito maiores do que as empregadas na farmacologia convencional, alcançando milhões de pacientes e anos de exposição.

A importância da farmacoepidemiologia é ressaltada pela interrupção da comercialização de diversos fármacos proeminentes nos últimos anos. Cada uma dessas interrupções foi precedida por efeitos adversos graves, ou até mesmo fatais, que não foram reconhecidos ou que foram subestimados por ocasião da aprovação (Quadro 50.2). Empregando os recursos da farmacoepidemiologia, é possível identificar efeitos adversos que podem ser negligenciados em ensaios randomizados em razão de serem raros, representarem aumento de um risco inicial já elevado (por ex., duplicação do risco de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral em pacientes idosos), ocorrerem principalmente em grupos de pacientes sub-representados nos

QUADRO 50.1 Farmacologia Convencional *versus* Farmacoepidemiologia

FARMACOLOGIA CONVENCIONAL	FARMACOEPIDEMIOLOGIA
Número pequeno de pacientes estudados	Populações de pacientes estudados
Relações dose-resposta diretas	Definir probabilidades de benefício e risco
Foco na biologia	Foco no comportamento dos profissionais que prescrevem e dos pacientes
Desfechos a curto prazo	Estudo mais prolongado
Eventos raros são difíceis de estudar	Capacidade de identificar eventos raros

ensaios clínicos (por ex., idosos, crianças, gestantes), levarem muitos meses ou anos para se desenvolver, surgirem basicamente durante a coadministração de outros fármacos específicos e/ou ocorrerem principalmente em pacientes que tenham uma co-morbidade ou um genótipo específico.

FONTES DE DADOS SOBRE FARMACOEPIDEMIOLOGIA

Quando um fármaco já é usado rotineiramente, as informações sobre seus efeitos adversos podem vir de várias fontes. Estas incluem (1) relatórios espontâneos apresentados à FDA ou ao fabricante por médicos, outros profissionais de saúde ou pacientes; (2) análise de grandes conjuntos de dados reunidos por HMO (organizações mantenedoras de saúde), programas de governo ou seguradoras privadas no processo de reembolso dos medicamentos e dos serviços clínicos; (3) registros em andamento de pacientes que usam um medicamento específico; e (4) estudos *ad hoc* destinados a responder uma questão específica. Cada método tem seus pontos positivos e negativos, que devem ser considerados na avaliação da qualidade dos dados obtidos de uma determinada fonte.

Relatos Espontâneos

Normalmente, os relatos espontâneos são uma das fontes de informações mais usadas pela FDA no acompanhamento dos efeitos adversos dos fármacos comercializados. Esses relatos são enviados por profissionais ou pacientes aos fabricantes ou à FDA, descrevendo um evento adverso, observado em um paciente, que pode estar associado ao fármaco. Um ponto positivo dos relatos espontâneos é que muitas vezes são o primeiro sinal de um efeito inesperado (por ex., valvulopatia cardíaca em pacientes que usam inibidores de apetite do tipo da fenfluramina).

Embora esses relatos possam ser úteis para gerar novas hipóteses, têm limitações importantes. Em primeiro lugar, a maioria (90% a 99%) das doenças induzidas por fármacos nunca é relatada; isso ocorre mesmo em relação aos efeitos adversos graves, antes desconhecidos. A taxa de relatos é muito influenciada pela novidade de um fármaco, por notícias na literatura médica e na imprensa, além de outros fatores. Como esses relatos têm origem em populações indefinidas de usuários, é difícil saber muito sobre sua freqüência — uma questão importante ao se tentar comparar a incidência de um determinado efeito adverso associada ao uso de um fármaco e de outros membros da mesma classe. Os dados clínicos limitados sobre o caso descrito também podem prejudicar a tentativa de avaliar os fatores de confundimento (ver discussão adiante) que podem distorcer a relação fármaco-desfecho.

Bancos de Dados Automatizados

Os bancos de dados automatizados de utilização dos serviços de saúde tornaram-se cada vez mais importantes para definir associações entre medicamentos e efeitos adversos. Cada vez mais, os medicamentos adquiridos pelos pacientes são registrados em um banco de dados computadorizado, com freqüência para faturamento. Contatos clínicos individuais (por ex., consultas ao médico, hospitalizações, procedimentos, exames diagnósticos) são registrados pelo mesmo motivo, geralmente com um ou mais diagnósticos associados. Mesmo quando não há coordenação desses serviços (como na maioria dos pacientes do Medicare ou Medicaid), o rastro de dados produzidos permite avaliar a freqüência de uso de um determinado fármaco em uma população definida de pacientes, bem como a freqüência de desfechos específicos (desejados ou indesejados) em usuários desses fármacos. Se uma população é relativamente bem definida e estável (como pode ocorrer em uma organização mantenedora de saúde, ao menos para um subgrupo de pacientes), é possível avaliar exposições e desfechos em uma população relativamente fechada e bem caracterizada. Caso haja informações clínicas nos dados dos pedidos de reembolso (por ex., diagnósticos, número e duração das hospitalizações por motivos específicos), é possível realizar estudos rigorosos de relações fármaco-desfecho específicas, conforme descrito adiante. Uma limitação importante desses bancos de dados baseados em utilização foi a natureza limitada, e muitas vezes não validada, das informações diagnósticas, sobretudo de pacientes ambulatoriais. No entanto, quando a quantidade e a qualidade dessas informações aumentarem, essa limitação diminuirá.

Registros de Pacientes

No caso de alguns fármacos, a FDA solicita que o fabricante acompanhe todos os pacientes (ou uma amostra bem definida de todos os pacientes) que usam o fármaco. Essa solicitação pode ser feita tanto para definir quanto para evitar efeitos adversos perigosos específicos (por ex., a agranulocitose que pode ser provocada pela clozapina, um medicamento antipsicótico).

QUADRO 50.2 Importantes Retiradas do Mercado de Fármacos Muito Usados

NOME COMERCIAL	NOME GENÉRICO	RAZÃO DA SUSPENSÃO
Duract	Bronfenaco	Hepatotoxicidade
Posicor	Mibefradil	Hipotensão, bradicardia
Fen-phen	Fenfluramina/fentermina	Hipertensão pulmonar, valvulopatia cardíaca
Rezulin	Troglitazona	Hepatotoxicidade
Baycol	Cerivastatina	Rabdomiólise
PPA	Fenilpropanolamina	Hemorragia intracerebral
Vioxx	Rofecoxib	Infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral
Bextra	Valdecoxib	Síndrome de Stevens-Johnson, infarto do miocárdio

Estudos *Ad Hoc*

Muitas questões importantes em farmacoepidemiologia não podem ser resolvidas por esses métodos e, em vez disso, devem ser respondidas pela coleta de dados *de novo* sobre grupos específicos de pacientes que têm uma determinada doença ou usam uma classe específica de medicamentos. Um exemplo é a definição de sonolência súbita incontrolável (por vezes chamada de "crises de sono") em pacientes com doença de Parkinson (DP) tratados com agonistas da dopamina. Esses eventos não foram documentados sistematicamente na maioria dos grandes ensaios clínicos desses fármacos nem tendem a ser registrados como um novo diagnóstico na consulta, e, para determinar se estão mais associados a alguns fármacos do que a outros, seria preciso entrevistar uma grande amostra de pacientes com DP que usassem diferentes classes de medicamentos.

ESTRATÉGIAS DE ESTUDO

Após a identificação de uma fonte de dados farmacoepidemiológicos, usam-se métodos estatísticos para avaliar esses dados e chegar a conclusões sobre as associações entre um fármaco e os possíveis efeitos adversos. A maioria dos dados colhidos para esse fim é de observação, e os dois tipos mais comuns de análises usadas para avaliá-los são estudos de coorte e estudos de caso-controle. Esses estudos destinam-se a avaliar estatisticamente o risco associado à exposição a um fármaco específico ou a um desfecho adverso particular.

Estudos de Coorte e Caso-Controle

Em estudos de coortes, identifica-se um grupo de pacientes expostos a um determinado fármaco (por ex., pacientes com artrite tratada com um AINE específico) e outro grupo de pacientes, o mais semelhante possível ao grupo exposto, que não usou o fármaco de interesse (por ex., pacientes com artrite de grau comparável tratada com outro AINE). Em seguida, os dois grupos são acompanhados para determinar quantos pacientes de cada um apresenta um efeito adverso de interesse (por ex., infarto do miocárdio; Fig. 50.1). Embora isso possa ser feito em tempo real, na maioria das vezes define-se a exposição (ou não-exposição) vários anos antes a partir de um banco de dados, de modo que os eventos subseqüentes possam ser analisados retrospectivamente, sem necessidade de espera para o acompanhamento. Os estudos de coortes são preferidos quando se deseja medir as taxas de incidência real (isto é, a probabilidade de um determinado desfecho após o uso de um fármaco específico).

Em estudos de caso-controle, especifica-se o desfecho que define o caso (por ex., infarto do miocárdio) e identifica-se um grupo de pacientes em uma população que já tenha apresentado aquele evento. Estes são os casos. Os controles são pacientes da mesma população, o mais semelhantes aos casos possível, mas que não apresentaram o desfecho de interesse (por ex., pacientes de idade e sexo semelhantes, com fatores de risco cardíaco semelhantes, que não tiveram infarto do miocárdio). Em seguida, faz-se a análise retrospectiva, revendo todos os medicamentos usados pelos casos e pelos controles, para determinar se o uso do fármaco foi maior entre os casos que entre os controles (Fig. 50.1). É mais difícil avaliar as taxas de incidência em um estudo de caso-controle do que em um estudo de coorte. No entanto, o modelo de caso-controle é mais eficiente se o desfecho de interesse for raro e for preciso entrevistar todos os participantes do estudo, porque é possível concentrar-se em um grupo selecionado de pacientes que de antemão se sabe que têm o desfecho de interesse.

Avaliação de Risco

No nível mais básico, os estudos de coorte e caso-controle oferecem dados que formam uma tabela 2×2, definida pela presença ou ausência de exposição ao fármaco de interesse, bem como pela presença ou ausência do desfecho adverso. Os dados podem ser organizados em quatro células, como mostra a Fig. 50.2: pacientes que usaram o fármaco de interesse e tiveram o desfecho *(A)*; pacientes que usaram o fármaco, mas não tiveram o desfecho *(B)*; pacientes que não usaram o fármaco, mas mesmo assim tiveram o desfecho *(C)*, e pacientes que não usaram o fármaco nem tiveram o desfecho de interesse *(D)*.

As células A e D são concordantes para a relação fármaco-desfecho e as células B e C são discordantes para essa associação. Em termos simples, o produto $A \times D$ dividido pelo produto $B \times C$ reflete a importância dessa associação. Nos estudos de coorte, isso é denominado **risco relativo**; nos estudos de caso-controle (quando o desfecho do caso não é comum), é conhecido como **razão de chances**. Um risco relativo (ou razão de chances) igual a 2 significa que os pacientes que usam o fármaco são duas vezes

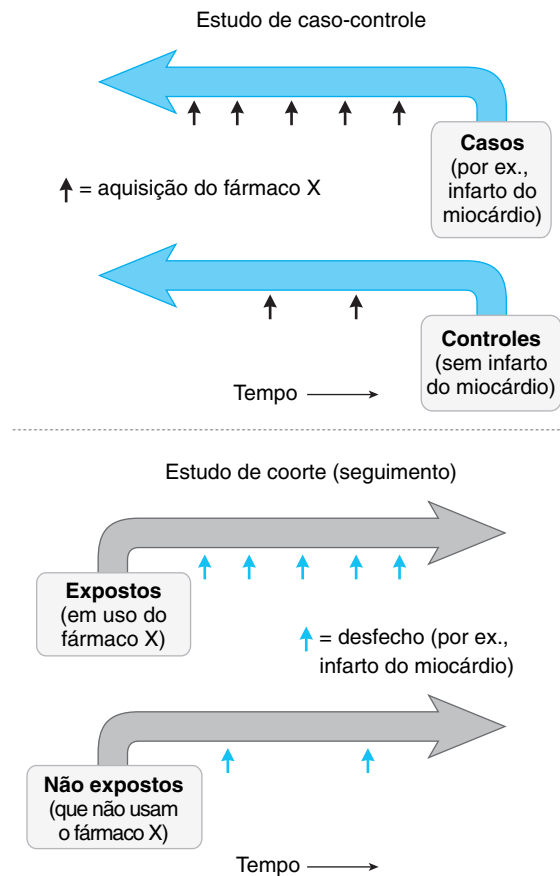



Fig. 50.1 Esquema de estudos de caso-controle e coorte. Em cima. Em um estudo de caso-controle, os casos são identificados como um grupo de pacientes em uma população que teve o evento definidor do caso (por ex., infarto do miocárdio) e os controles são pacientes da mesma população, o mais semelhantes aos casos possível, mas que não tiveram o desfecho de interesse. Todos os medicamentos usados pelos casos e pelos controles são revistos retrospectivamente para determinar se o uso do fármaco foi maior entre os casos que entre os controles. **Embaixo.** Em um estudo de coorte, são identificados dois grupos de pacientes — um grupo que foi exposto a um determinado fármaco e outro grupo, o mais semelhante possível ao grupo exposto, mas que não usa o fármaco de interesse. Os dois grupos são acompanhados para determinar quantos pacientes em cada um apresenta um desfecho de interesse específico (por ex., infarto do miocárdio).

	Desfecho adverso	Ausência de desfecho adverso
Exposição ao fármaco	A Exposição + Desfecho +	B Exposição + Desfecho –
Ausência de exposição ao fármaco	C Exposição – Desfecho +	D Exposição – Desfecho –

Fig. 50.2 Análise básica de dados de estudos de caso-controle e coorte. A tabela 2×2 é definida pela presença ou ausência de exposição ao fármaco de interesse e também pela presença ou ausência do desfecho de interesse. As células de *A* a *D* incluem, respectivamente, pacientes que usaram o fármaco de interesse e tiveram o desfecho *(A)*, pacientes que usaram o fármaco, mas não tiveram o desfecho *(B)*, pacientes que não usaram o fármaco, mas mesmo assim tiveram o desfecho *(C)* e pacientes que não usaram o fármaco nem tiveram o desfecho de interesse *(D)*. Em termos simples, o produto $A \times D$ dividido pelo produto $B \times C$ reflete a potência dessa associação fármaco-desfecho. Nos estudos de caso-controle (visto que o desfecho do caso não é comum), essa razão é conhecida como *razão de chances*; nos estudos de coorte, essa razão é chamada de *risco relativo.*

mais propensos a apresentar o desfecho que os pacientes que não usam aquele fármaco; um risco relativo ou razão de chances igual a 0,5 significa que o risco daquele desfecho nos usuários do fármaco corresponde à metade do risco dos não-usuários (isto é, o fármaco tem efeito protetor contra aquele desfecho).

QUESTÕES NO DELINEAMENTO E NA INTERPRETAÇÃO DO ESTUDO

Epidemiologistas e estatísticos criaram várias estratégias para corrigir os problemas inerentes aos estudos observacionais. Para evitar a maioria das formas de confundimento, os pesquisadores tentam obter o maior número possível de informações sobre as características de pacientes que usam cada fármaco estudado. Os pacientes que receberam um fármaco eram mais velhos do que os pacientes tratados com um fármaco comparador? Ou estavam mais enfermos? Ou havia maior probabilidade do uso (ou não uso) de outros medicamentos que poderiam influenciar a probabilidade de um desfecho? Por exemplo, em um estudo que compara as taxas de infarto do miocárdio nos pacientes em uso de **rofecoxib** (Vioxx) e em pacientes que usavam **celecoxib** (Celebrex), **ibuprofeno** (Motrin) ou que não usavam AINE, é desejável saber o máximo possível sobre a história de doença cardiovascular dos pacientes e também sobre fatores de risco cardíacos. Se essas características estiverem bem equilibradas nos "grupos" de usuários de diferentes fármacos, não devem causar problema. No entanto, em caso contrário (por exemplo, se entre os usuários de rofecoxib houver maior número de fumantes, ou menos usuários de doses profiláticas de aspirina, do que entre aqueles que usam celecoxib), seria preciso ajustar isso na análise.

Averiguação de Exposição ao Fármaco e Desfechos

Em um ensaio clínico, o fármaco usado pelo paciente é conhecido, porque é parte de um protocolo. Em um estudo observacional, porém, o uso do fármaco deve ser determinado por outros meios. Um dos recursos mais importantes para verificar o uso de fármacos é a análise dos registros eletrônicos criados quando um paciente adquire um medicamento prescrito. No caso de pacientes com seguro-saúde, como Medicaid, cobertura de organização mantenedora de saúde, ou talvez Medicare, esses registros podem ser reunidos para oferecer um quadro completo e confiável de todos os medicamentos adquiridos pelo paciente.

Os arquivos computadorizados de uso dos serviços de saúde também podem ser empregados para avaliar desfechos, como fratura do quadril, infarto do miocárdio ou embolia pulmonar. Essas avaliações podem ser feitas com grande competência, pois esses diagnósticos também são registrados rotineiramente no decorrer da administração e do pagamento por serviços no sistema de saúde. Deve haver muito cuidado ao avaliar essas informações diagnósticas. Enquanto a aquisição de um suprimento de sinvastatina, 30 mg, para 30 dias é especificada sem ambigüidades no arquivo de farmácia, a presença (ou ausência) de um código indicativo de depressão, alergia ao fármaco ou insuficiência cardíaca pode representar uma variedade muito maior de diagnósticos. Alguns diagnósticos podem ser feitos com certeza a partir de dados computadorizados de solicitação de reembolso, como o reparo cirúrgico de uma fratura de quadril ou uma hospitalização por infarto do miocárdio. Outros podem exigir a validação de um diagnóstico computadorizado por revisão do prontuário médico. Esse problema diminuirá à medida que mais informações clínicas forem registradas eletronicamente e for possível o acesso direto ao "prontuário médico primário" no computador. Essas questões também causam menos problemas nos estudos farmacoepidemiológicos baseados principalmente na revisão do prontuário médico.

Confundimento por Indicação

Em um ensaio randomizado, o tratamento dos participantes é designado aleatoriamente. Se o estudo for grande o suficiente e a randomização adequada, é provável que as diferenças nos desfechos entre participantes nos diferentes braços de estudo sejam resultantes dos diferentes tratamentos recebidos, porque eles eram (por definição) semelhantes em todos os outros aspectos. Por outro lado, em um estudo observacional, o pesquisador é obrigado a analisar desfechos em pacientes para os quais o médico já decidiu prescrever o Fármaco A, o Fármaco B ou nenhum fármaco. Portanto, é preciso ir além da simples formulação 2×2 já descrita para ajustar as relações observadas e controlar essas diferenças — que podem ter existido antes de os pacientes usarem os fármacos estudados.

Por exemplo, um grupo de indivíduos que usam anti-hipertensivos tende a apresentar maior incidência de doença cardiovascular do que um grupo de indivíduos da mesma comunidade, com idade e sexo equivalentes, que não usam anti-hipertensivos. Sem dúvida, isso não ocorre porque os medicamentos para controle da pressão arterial causam doença cardíaca. Sabe-se que os anti-hipertensivos reduzem o risco de doença cardiovascular (inclusive insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral) em pacientes com hipertensão arterial. Esses medicamentos reduzem o risco de doença cardíaca, mas não o eliminam por completo. Além disso, muitos pacientes hipertensos iniciam o tratamento em uma idade mais avançada ou não seguem adequadamente o programa prescrito. Conseqüentemente, os usuários de medicamentos anti-hipertensivos têm uma *maior* incidência de doença cardíaca do que indivíduos idênticos do ponto de vista demográfico que não usam medicamentos para controle da pressão arterial. Esse problema é conhecido como *"confundimento por indicação"*.

Viés de Seleção

Outro problema é causado pelo fato de que, em estudos epidemiológicos, o uso de fármacos pelos pacientes é determinado pelos médicos e não pelo observador. Por exemplo, quando a **fluoxetina** (Prozac) introduziu os antidepressivos da classe de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI) no final da década de 1980, surgiram relatos de que os pacientes tratados com o novo fármaco eram mais propensos a cometer suicídio do que os pacientes que usavam antidepressivos antigos, como os antidepressivos tricíclicos (**amitriptilina**, **nortriptilina**, **desipramina**). Na verdade, ainda existe a preocupação (baseada em ensaios randomizados controlados por placebo) de que os SSRI possam precipitar idéias ou tentativas de suicídio em alguns pacientes, sobretudo em adolescentes e crianças. No entanto, os relatos iniciais de aumento do risco tornam claro que o viés de seleção poderia ser outra explicação para o suicídio em usuários de fluoxetina. Pacientes que estivessem apresentando bons resultados com os antidepressivos antigos seriam menos propensos a trocá-los pelo novo fármaco quando entrou no mercado. O ensaio de um novo medicamento teria um número muito maior de pacientes deprimidos que não tinham bons resultados — talvez aqueles que continuavam a pensar em suicídio. Além disso, a DL_{50} para os fármacos antigos é baixa por causa de sua toxicidade cardiovascular, ao passo que é muito mais difícil ingerir um SSRI em quantidade suficiente para que haja uma superdosagem fatal. Assim, o médico preferiria que um paciente potencialmente suicida tivesse em casa um suprimento de fluoxetina do que um suprimento de antidepressivos tricíclicos. Qualquer que seja o risco de suicídio causado por um desses fármacos, esses fatores isolados seriam combinados para criar um perfil de maiores índices de suicídio em usuários de fluoxetina em comparação com os usuários de antidepressivos tricíclicos em um estudo observacional.

O Efeito "Usuário Saudável"

Diversos estudos epidemiológicos de uso e desfechos de fármacos definiram relações que não foram confirmadas em ensaios controlados randomizados (por ex., diminuição das taxas de doença cardíaca, incontinência e depressão em mulheres que usam estrógeno após a menopausa; redução das taxas de câncer e doença de Alzheimer em pacientes que usam estatinas). Muitas vezes esses estudos parecem ser comprometidos pelo que pode ser chamado de "efeito do usuário saudável". Os pacientes que são usuários regulares de qualquer medicação preventiva parecem ser diferentes daqueles que não exibem esse comportamento: são mais propensos a procurar o médico em busca de tratamento preventivo, ou pelo menos estão mais abertos a recebê-lo, e seus médicos costumam ser suficientemente interessados na prevenção para fazer tal prescrição. Talvez o mais importante seja que os pacientes que adquirem várias vezes um medicamento de forma regular e prolongada formam claramente uma minoria. É provável que também sejam mais propensos a ter outros comportamentos promotores da saúde, como não fumar, controlar o peso, praticar exercícios físicos e seguir as outras farmacoterapias prescritas.

Alguns grandes ensaios randomizados comprovaram um ponto semelhante: os pacientes que usam placebo e aderem ao programa do estudo têm menos eventos cardíacos do que os pacientes do grupo que recebe placebo e não aderem ao programa. Como o conteúdo do placebo não poderia ter causado esse efeito, os achados são sinais claros de que os pacientes que têm um comportamento regular de promoção da saúde são mais propensos a apresentar melhores desfechos clínicos, sem considerar o efeito terapêutico de um fármaco específico no seu programa. Para resolver essa questão em estudos observacionais, alguns grupos de pesquisa começaram a usar apenas "controles ativos" como grupos de comparação — comparando pacientes que aderiram ao uso de estatina aos pacientes que usavam outros fármacos profiláticos — em vez de apenas comparar esses pacientes com outros que não são usuários de estatinas.

Interpretação do Significado Estatístico

Na avaliação dos resultados de estudos observacionais e ensaios randomizados, costuma-se usar um valor de p de 0,05 como limiar ou referência de significado estatístico. Muitas vezes, esse critério é erroneamente interpretado como indicativo de que um achado é "real" se a diferença entre os grupos for menor que esse valor e "não-real" se estiver acima. No entanto, leitores mais sofisticados compreendem que esse ponto de corte é arbitrário (comparado, por exemplo, a um valor de p de 0,03 a 0,07), e que também se deve dar atenção à magnitude da diferença. Por exemplo, uma diferença de $p < 0,05$ entre um novo fármaco e o placebo pode ser clinicamente insignificante se houver apenas uma diferença de 2% na amplitude do efeito. Pode ser necessário, para fins reguladores (como a aprovação de um novo fármaco pela FDA), ter um nível de referência consensual de significado na comparação dos critérios de avaliação de eficácia, mas deve-se compreender os limites desse recurso.

A situação é ainda mais crítica na avaliação do significado estatístico de dados sobre eventos adversos, seja em um ensaio randomizado ou em uma análise observacional. É útil lembrar que o valor de p é determinado pelo tamanho da amostra e pela magnitude de uma diferença observada. A maioria dos ensaios clínicos tem poder suficiente para detectar a diferença entre um fármaco em estudo e seu comparador na produção de um desfecho clínico relativamente comum (por ex., redução da pressão arterial ou do nível de LDL). Conseqüentemente, porém, esses estudos não tendem a ter poder estatístico adequado para encontrar uma diferença "significativa" entre os grupos acerca dos desfechos que são muito mais raros (por ex., redução da função renal). A adesão a um padrão "$p < 0,05$" para efeitos adversos raros pode levar à rejeição de riscos importantes que um estudo pode não ter o poder de detectar.

A solução não é incluir todas as diferenças nas taxas de efeitos adversos sem levar em conta suas propriedades estatísticas, mas sim avaliar atentamente essas diferenças e procurar outros dados para esclarecer relações preocupantes, mesmo que não sejam "significantes" em termos de valor de p. Por exemplo, quando a FDA estava avaliando o risco de pensamentos e atitudes suicidas em adolescentes e crianças que usavam antidepressivos do tipo SSRI em ensaios controlados por placebo, as taxas desses resultados relativamente raros costumavam ser maiores nos pacientes tratados do que no grupo que recebia placebo. Cada estudo individual não considerou um $p < 0,05$ significante para essas diferenças. Entretanto, quando a FDA reuniu os dados de todos esses ensaios (em alguns casos, anos após a conclusão dos estudos), ficou claro que a diferença em todos os estudos era clara e constante (e também atendia o nível de $p < 0,05$ convencional).

Observa-se o problema inverso quando se analisa o significado estatístico de dados de grandes estudos epidemiológicos populacionais. Aqui, o tamanho da amostra (poder) não é uma limitação, sobretudo quando os estudos usam dados sobre cen-

tenas de milhares de pacientes mediante o emprego de um banco de dados automatizado de solicitações de reembolso. Uma diferença de 4 ou 5% nas taxas de um determinado efeito (seja terapêutico ou adverso) pode atingir um valor de p de 0,001, apenas devido ao enorme tamanho da população estudada. Mas aqui, mesmo que o achado pareça ter significado estatístico, uma diferença de magnitude tão pequena pode ter pouca ou nenhuma importância clínica.

EFEITOS ADVERSOS DOS FÁRMACOS E O SISTEMA DE ATENÇÃO À SAÚDE

A série de retiradas do mercado de fármacos freqüentemente usados na década de 1990 e no início da década de 2000 renovou o interesse no desenvolvimento de técnicas para evitar esses problemas, ou pelo menos para limitar o número de pacientes expostos ao risco identificando mais cedo os efeitos adversos. Conseqüentemente, o conceito de "gestão de risco" tornou-se um tema importante no desenvolvimento e na regulação dos fármacos.

EQUILÍBRIO ENTRE BENEFÍCIOS E RISCOS

Como observado acima, os novos produtos não costumam ser comparados às opções existentes durante a avaliação para aprovação, e esses estudos também não costumam ser realizados após a aprovação. Portanto, no caso de fármacos com riscos conhecidos é difícil saber se um efeito adverso é mais comum com um novo fármaco do que com outro da mesma classe (por ex., hemorragia gastrointestinal com AINE ou rabdomiólise com estatinas). Uma maior taxa de um determinado evento adverso poderia ser aceitável com um fármaco específico se estivesse associada a aumento significativo da eficácia. Nesse caso, porém, a ausência de ensaios clínicos pareados dificulta a avaliação. Assim, na maioria dos casos, o clínico precisa tomar decisões terapêuticas sem os dados necessários para fazer essas opções com rigor.

Os 30 bilhões de dólares gastos anualmente pela indústria farmacêutica para vender seus produtos costumam ser concentrados na "fase inicial", com desembolso de grandes quantias logo após o lançamento para maximizar as vendas durante o maior número possível de anos enquanto a patente ainda for válida. Ironicamente, isso significa que a maior promoção de um medicamento ocorre no período em que há menor experiência com seu uso e efeitos na população como um todo. Por ocasião da aprovação pode não haver muitas (ou mesmo nenhuma) informações na literatura revista por pares sobre a eficácia e a segurança de um fármaco, assim muitas vezes as fontes promocionais de informação são o principal recurso dos médicos para conhecerem os novos produtos. Os críticos da indústria afirmaram que esses materiais costumam enfatizar mais os benefícios terapêuticos, de forma persuasiva, do que alertar para os riscos.

O PAPEL DA FDA

Depois de 5 anos no mercado e do uso por cerca de 20 milhões de pessoas, o rofecoxib (Vioxx) teve sua venda suspensa em 2004, quando se constatou que duplicava o risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Esse acontecimento chamou a atenção do público como nenhuma outra crise com fármacos desde que se descobriu, em 1961, que a talidomida causava grandes malformações fetais. A tragédia da talidomida ajudara a desencadear uma onda de reformas das regulamentações dos fármacos que deu à FDA nova autoridade para exigir comprovação da eficácia antes da aprovação de um fármaco. (Essa exigência não existia antes.) A suspensão das vendas do Vioxx também estimulou pedidos de uma reforma reguladora, sobretudo no modo de detecção e acompanhamento de eventos adversos, mas a resposta política foi muito menor. Uma questão muito discutida foi a falta de autoridade clara da FDA para exigir estudos dos riscos do fármaco após o início da comercialização. Embora a agência tenha grande influência sobre os fabricantes durante o processo inicial de aprovação do fármaco, seu poder é pequeno para exigir outros estudos de um fármaco que já esteja no mercado. As revisões governamentais demonstraram que, mesmo quando os estudos de segurança pós-venda são exigidos por ocasião da aprovação, muitas vezes não são concluídos ou sequer iniciados. Isso ajuda a explicar o atraso na detecção e na solução de importantes efeitos adversos. A racionalização da resposta nacional a esse problema ainda é um objetivo primordial da política pública.

QUESTÕES LEGAIS E ÉTICAS

Os eventos adversos dos últimos anos fizeram com que muitas pessoas da área médica, do governo e da população em geral perguntassem como deve ser distribuída a responsabilidade pela descoberta e pelas providências relativas aos efeitos adversos importantes. Na maioria das vezes, a indústria e os funcionários da FDA afirmaram que as leis atuais são satisfatórias e que é adequado que uma empresa cumpra as exigências de apresentar relatórios espontâneos de eventos adversos à agência. No entanto, o fracasso desse sistema em alertar precocemente sobre os riscos dos fármacos apresentados no Quadro 50.2, que agora estão fora do mercado, levou à solicitação de um padrão mais rigoroso. Há sugestões de que a indústria deve servir como "supervisora de sua molécula", responsável pela pesquisa proativa de possíveis danos além do mínimo exigido por lei. Jurados e tribunais concordaram com essa idéia; as indenizações judiciais ultrapassaram a casa de um bilhão de dólares no caso da **cerivastatina** (Baycol) e de 21 bilhões de dólares no caso da **fenfluramina** e da **dexfenfluramina** (Redux), mesmo sem condenações criminais.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Um ingrediente necessário para responder às questões levantadas neste capítulo é a disponibilidade de dados rigorosos e amplos sobre riscos e benefícios em grandes populações de pacientes típicos. Esses dados são necessários para permitir que as decisões — tanto tomadas à beira do leito quanto políticas — sejam baseadas na ciência e não em palpites, temores ou modas. Foram propostas várias direções para resolver a "lacuna de dados" relativa aos efeitos adversos dos fármacos. Esses avanços podem ser divididos em três domínios distintos: biologia, epidemiologia e política.

Do ponto de vista biológico, a detecção sistemática de efeitos adversos será beneficiada pelo desenvolvimento de instrumentos de pesquisa biomédicos para prever com mais precisão a toxicidade de novos compostos e para indicá-los para supervisão intensiva após o início da venda de um fármaco. A farmacogenômica (ver Cap. 52) está enfocando muitas dessas questões a partir do ponto de vista de diferenças hereditárias no metabolismo dos fármacos (farmacocinética) e nas respostas aos fármacos (farmacodinâmica).

Na disciplina de epidemiologia, estudos em larga escala serão facilitados pela maior disponibilidade de grandes bancos de dados automatizados de uso de fármacos e registros clínicos, como aqueles encontrados em organizações mantenedoras de saúde ou programas de seguro governamental. Esses dados serão ainda mais úteis com a crescente sofisticação de técnicas metodológicas avançadas, como escores de propensão e variáveis instrumentais para melhorar o controle do confundimento em estudos observacionais.

Por fim, serão necessárias modificações na política para garantir a vigilância na detecção de eventos adversos. As alterações propostas incluem uma "tarifa de segurança" de alguns centavos por medicamento vendido para apoiar estudos com financiamento público sobre os riscos dos medicamentos comercializados; um novo órgão governamental para financiar pesquisas sobre a segurança de fármacos e ensaios comparativos de produtos semelhantes; um análogo do National Transportation Safety Board (NTSB) para estudar "acidentes com medicamentos" assim como o NTSB estuda acidentes de avião ou de trem — como o NTSB, esse órgão seria independente da agência federal e das companhias relacionadas à rotina daquele setor; novos poderes reguladores para a FDA que permitiriam que a agência exigisse dos fabricantes a conclusão dos estudos de segurança necessários; além da reavaliação obrigatória de todos os novos fármacos após 2 ou 3 anos de uso em larga escala, para verificar a verdadeira taxa de efeitos adversos na prática.

Leituras Sugeridas

Avorn J. *Powerful Medicines: the Benefits, Risks, and Costs of Prescription Drugs*. New York: Knopf; 2005. (*Exame das inter-relações entre as companhias farmacêuticas, a FDA e os profissionais que prescrevem medicamentos*.)

Ray WA, Stein CM. Reform of drug regulation—beyond an independent drug safety board. *N Engl J Med* 2006;354:194–201. (*Proposta de regulamentação que inclua centros de aprovação de novas substâncias, estudos pós-comercialização e informações sobre as substâncias*.)

Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol* 2005;58:323–337. (*Revisão dos pontos fortes, das limitações e das aplicações dos bancos de dados de assistência de saúde*.)

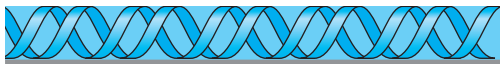
Strom B. *Pharmacoepidemiology*. New York: John Wiley & Sons; 2005. (*Livro abrangente sobre farmacoepidemiologia*.)

U. S. Government Accountability Office. Drug safety: improvement needed in FDA's postmarket decision-making and oversight process. March 2006. (*Aborda o debate recente sobre a vigilância pós-comercialização*.)

Wood AJ. A proposal for radical changes in the drug-approval process. *N Engl J Med* 2006;355:618–623. (*Proposta de incentivos econômicos para melhorar os dados sobre segurança a longo prazo, vigilância pós-comercialização, uso de pontos terminais e desenvolvimento de substâncias com alto risco comercial*.)

VIII

Envenenamento por Fármacos e Toxinas Ambientais

51

Envenenamento por Fármacos e Toxinas Ambientais

Sarah R. Armstrong, Joshua M. Galanter, Laura C. Green e Armen H. Tashjian, Jr.

Introdução
Caso
Toxicidade Aguda dos Xenobióticos
Monóxido de Carbono
Ácidos e Bases
Misturas Tóxicas
Pesticidas
Contaminantes Alimentares
Plantas e Fungos Tóxicos
Toxicidade Crônica dos Xenobióticos
Tabaco
Etanol
Chumbo
Cádmio
Poeiras
Tratamento das Exposições Agudas
Princípios de Tratamento do Paciente Agudamente Envenenado
Tratamentos Baseados na Toxicocinética
Prevenção da Absorção
Inibição da Toxificação
Aumento do Metabolismo (Destoxificação)
Aumento da Eliminação
Inativação dos Venenos
Agentes Quelantes de Metais Pesados
Antivenenos e Ligação a Anticorpos
Tratamento Farmacológico
Antagonismo Farmacológico
Intensificação Farmacológica da Função Fisiológica
Restauração do Sítio Ativo
Vias Metabólicas Alternativas
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

A **toxicologia** é o estudo dos efeitos deletérios das substâncias físicas, químicas ou biológicas. O estudo sistemático da toxicologia antecede o da farmacologia, e a descoberta da maioria dos agentes farmacologicamente ativos antes do século 20 teve como base o estudo dessas substâncias como venenos. Hoje em dia, a toxicologia também inclui muitos elementos de saúde pública, como **segurança ocupacional** e **toxicologia ambiental**, que procuram limitar as exposições ambientais a níveis aceitáveis; a **toxicologia analítica**, isto é, a avaliação quantitativa ou qualitativa da presença de substâncias tóxicas; e a **toxicologia forense**, isto é, o uso da toxicologia para fins legais.

Este capítulo descreve os efeitos agudos e crônicos de toxinas **xenobióticas** importantes, isto é, de agentes que não são tomados pelos seus efeitos benéficos. Como o organismo humano não diferencia um xenobiótico tomado para fins terapêuticos de um "veneno", a distinção entre fármaco e toxina é um tanto artificial. Por conseguinte, os princípios de farmacologia discutidos anteriormente neste texto também são pertinentes ao estudo da toxicologia, razão pela qual não são repetidos neste capítulo. O presente capítulo discute o tratamento de algumas substâncias terapêuticas comumente tomadas em *overdose*, embora os mecanismos de toxicidade desses agentes possam ser discutidos em outros capítulos.

■ Caso

A família W está com problemas financeiros. Os tempos estão difíceis, e há poucas oportunidades na indústria do metal laminado. Depois de alguns meses de tentativa de equilibrar o orçamento da casa, o Sr. W decide não pagar a conta de luz. Pede emprestado um gerador de propano de um amigo que trabalha com ar-condicionado. O Sr. e a Sra. W e seu filho adolescente montam o gerador na garagem ligada à casa, de modo que ninguém possa perceber que estão utilizando essa fonte de eletricidade. Naquela noite, reúnem-se na sala de estar para assistir televisão.

Na manhã seguinte, um vizinho bate à porta, porém ninguém atende. Olha pela janela da sala de estar e, horrorizado, vê três pessoas estendidas sem movimento no sofá. Chama a polícia, que arromba a porta e confirma que toda a família morreu, incluindo os dois cães e um gato.

QUESTÕES

■ **1.** Qual ou quais toxinas podem ter causado a morte de toda a família e de seus animais?

■ **2.** Por que os membros da família não foram alarmados por qualquer sintoma da(s) toxina(s)?
■ **3.** Quais exames laboratoriais de rotina poderiam confirmar a provável causa da morte?
■ **4.** Qual pode ter sido a fonte da(s) toxina(s)?

TOXICIDADE AGUDA DOS XENOBIÓTICOS

Numerosas substâncias podem causar doença aguda e grave, incluindo morte. Esta seção descreve algumas das causas não-farmacêuticas mais freqüentes de envenenamento agudo e seus mecanismos tóxicos.

MONÓXIDO DE CARBONO

A combustão (queima) de qualquer material orgânico produz o gás **monóxido de carbono (CO)** e outros produtos de combustão incompleta. Os equipamentos de combustão que operam inapropriadamente, como sistemas de aquecimento no lar, podem liberar concentrações significativas de CO, e até mesmo os equipamentos que operam corretamente, se tiverem uma ventilação inadequada, podem permitir o acúmulo de CO para níveis tóxicos e até mesmo letais. Pessoas também já foram envenenadas por CO presente na exaustão de barcos a motores, minas, empilhadeiras que queimam gás liquefeito de petróleo (GLP) ou propano e equipamentos de recapeamento de gelo, automóveis, construções e muitas outras fontes. Muitos casos fatais devido a incêndio são provocados principalmente pela inalação de CO. Além disso, o cloreto de metileno, uma substância química encontrada em aparelhos que pintam listras, é metabolizado a CO após inalação. Como o CO é um gás incolor e inodoro, e seus efeitos agudos são inespecíficos, muitas jurisdições exigem detectores de CO e alarmes nas residências.

O CO provoca hipóxia tecidual, visto que ele se liga mais fortemente (mais de 200 vezes) ao ferro hêmico da hemoglobina do que o O_2, reduzindo, assim, o transporte de oxigênio no sangue (Fig. 51.1). Além disso, a **carboxiemoglobina (COHb)** desloca a curva de dissociação da oxiemoglobina (OHb) para a esquerda, impedindo a dissociação do O_2. O CO liga-se também aos citocromos e à mioglobina no músculo cardíaco e no músculo esquelético; esse CO ligado pode atuar como reservatório interno de CO à medida que as concentrações de COHb diminuem no sangue. O grau com que a ligação à hemoglobina *versus* citocromos é responsável pela toxicidade não está bem estabelecido.

Como os sintomas iniciais do envenenamento pelo CO são inespecíficos, incluindo cefaléia, tontura, náusea e dispnéia, tanto o estabelecimento do diagnóstico acurado quanto a remoção da exposição podem ser tardios. Entretanto, a determinação da COHb é direta, e concentrações acima de cerca de 2% em não-fumantes ou acima de 5 a 10% em fumantes indicam uma exposição incomum. (Observe que a pO_2 provavelmente está normal no paciente com envenenamento pelo CO.) Os sinais e sintomas de envenenamento agudo acompanham bem as concentrações de COHb, com cefaléia intensa, vômitos e distúrbios visuais na presença de 30 a 40% de COHb e colapso e convulsões com 50 a 60% de COHb. A morte tende a ocorrer com 70% ou mais de COHb, sendo possível na presença de concentrações mais baixas. Os sobreviventes do envenenamento pelo CO com hipóxia cerebral grave correm risco de lesão cerebral permanente. Como a concentração de COHb depende do nível de CO atmosférico, do nível de atividade, da duração

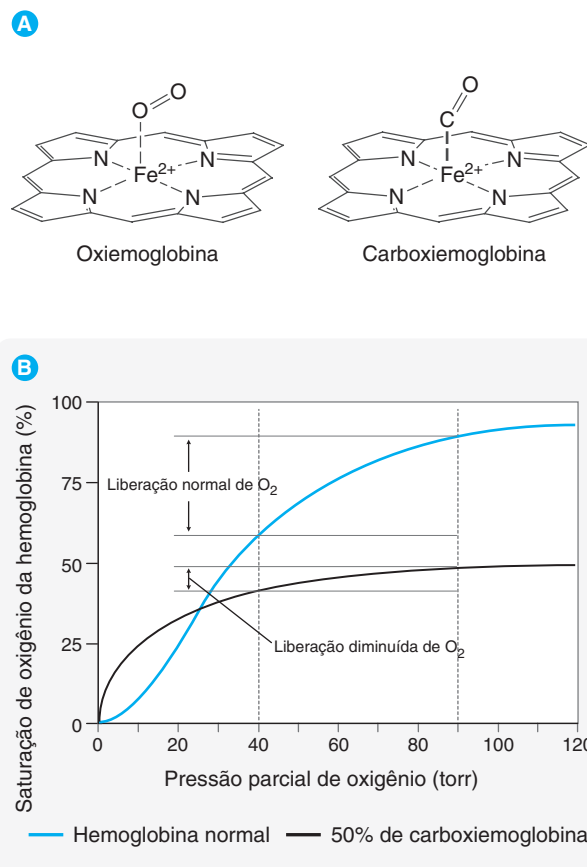



Fig. 51.1 Mecanismo do envenenamento por monóxido de carbono. **A.** O sítio de ligação do oxigênio da hemoglobina é um heme ferroso que pode ligar-se reversivelmente ao oxigênio. O monóxido de carbono impede a ligação do oxigênio através da formação de uma ligação com o heme ferroso significativamente mais forte que a ligação heme-oxigênio (*linha mais curta*). **B.** O monóxido de carbono interfere acentuadamente no transporte de oxigênio não apenas pela sua capacidade de impedir a ligação do oxigênio, mas também pelo fato de aumentar a afinidade do heme pelo oxigênio. Em condições normais (*linha azul*), a saturação da hemoglobina com oxigênio atinge 85% nos alvéolos (onde a pressão parcial de oxigênio é de aproximadamente 90 torr). Nas pressões parciais teciduais (40 torr), a saturação da hemoglobina normal com O_2 é de 60%. Por conseguinte, em condições normais, 25% dos sítios da hemoglobina liberam o seu oxigênio aos tecidos. Quando 50% dos sítios de ligação do oxigênio estão ocupados por monóxido de carbono (*linha preta*), a saturação de oxigênio da hemoglobina pode não ultrapassar 50% em uma pressão parcial de 90 torr. Nas pressões parciais teciduais (40 torr), a saturação de oxigênio da hemoglobina ainda é superior a 35%, indicando que menos de 15% dos sítios do heme liberaram o seu oxigênio aos tecidos.

da exposição e de outros fatores, não existe nenhum limiar definido de toxicidade. Entretanto, os atuais alarmes para CO de uso doméstico devem ser deflagrados na presença de concentrações de 70 ppm ou mais, dependendo do tempo durante o qual essa concentração esteve presente.

A meia-vida da COHb é de cerca de 5 horas no ar atmosférico, mas diminui para cerca de 90 minutos em um ambiente de 100% de O_2 em pressão normal. A terapia com oxigênio hiperbárico (3 atmosferas, 100% de O_2) pode reduzir a meia-vida para cerca de 20 minutos.

No caso apresentado na introdução, o monóxido de carbono produzido pelo gerador de propano portátil foi a toxina que levou a família W à morte. A colocação do gerador na garagem resultou na circulação de monóxido de carbono por toda a casa,

em lugar de haver exaustão para o ambiente externo. A família W não reagiu à presença de monóxido de carbono devido à sua falta de odor, e esta foi a razão pela qual a família morreu enquanto estava assistindo televisão, sem qualquer alarme aparente. Se tivessem um detector de monóxido de carbono na casa, suas mortes poderiam ter sido evitadas.

ÁCIDOS E BASES

Os ácidos fortes, os álcalis (agentes cáusticos), os oxidantes e os agentes redutores danificam os tecidos, devido à sua capacidade de alterar a estrutura das proteínas, dos lipídios, dos carboidratos e dos ácidos nucléicos tão acentuadamente a ponto de ocorrer perda da integridade celular. Essas substâncias, como o **hidróxido de potássio** em materiais de limpeza de esgoto e o **ácido sulfúrico** em baterias de carro, produzem **queimaduras químicas** através da hidrólise, oxidação ou redução das macromoléculas biológicas ou desnaturação das proteínas. Os **detergentes** em altas concentrações também podem causar lesão tecidual inespecífica ao produzir ruptura e dissolução das membranas plasmáticas das células.

Embora alguns desses agentes possam ser seletivos para determinadas macromoléculas, os agentes que provocam lesão direta dos tecidos tendem a ser relativamente inespecíficos. Por conseguinte, os sistemas mais comumente acometidos são aqueles mais expostos ao ambiente. A pele e os olhos são freqüentemente acometidos por salpicos ou líquidos derramados. O sistema respiratório é acometido quando são inalados gases ou vapores tóxicos, enquanto o sistema digestivo é afetado por ingestão acidental ou deliberada.

Muitos agentes podem causar lesão dos tecidos profundos após romper a barreira formada pela pele. Outros agentes são capazes de atravessar a pele, causando relativamente pouca lesão local, porém destruindo os tecidos mais profundos, como os músculos ou o osso. Por exemplo, o **ácido fluorídrico** (HF; encontrado em produtos de limpeza de argamassa, entre outros produtos) provoca queimaduras mais leves da pele do que uma quantidade equivalente de **ácido clorídrico** (HCl). Entretanto, quando o HF alcança os tecidos mais profundos, ele destrói a matriz calcificada do osso. Além dos efeitos diretos do ácido, a liberação do cálcio armazenado no osso pode causar arritmias cardíacas potencialmente fatais. Por essa razão, o HF pode ser mais perigoso do que uma quantidade equivalente de HCl.

Três características determinam a extensão da lesão tecidual: a identidade do composto, sua concentração/potência e sua **capacidade de tamponamento** ou capacidade de resistir a mudanças no pH ou no potencial redox. Conforme assinalado anteriormente, o HF é mais lesivo do que uma quantidade equivalente de HCl. Em geral, um ácido ou uma base mais fortes (medidos pelo pH) ou um oxidante ou redutor (medidos pelo potencial redox) irão provocar mais lesão do que um composto equivalente em pH ou potencial redox mais fisiológico. Uma solução de hidróxido de sódio 10^{-2} M em água apresenta um pH de 12, porém possui baixa capacidade de provocar lesão tecidual, visto que tem uma pequena capacidade de tamponamento e é rapidamente neutralizada pelo tecido corporal. Em contrapartida, uma solução tamponada de pH 12, como aquela encontrada no concreto úmido pronto para uso [feito com $Ca(OH)_2$], pode causar queimaduras alcalinas mais graves, visto que os tecidos são incapazes de neutralizar rapidamente o pH extremo do material.

MISTURAS TÓXICAS

O envenenamento por alguns materiais é incomum, visto que o "mecanismo" importante ocorre antes da exposição. Por exemplo, podem surgir sintomas agudos das vias respiratórias superiores e inferiores após a inalação de vapores quando se mistura alvejante doméstico (hipoclorito de sódio aquoso), seja intencionalmente ou não, com amônia aquosa ou com ácidos, como os produtos de limpeza para assoalho ou cerâmica à base de ácido fosfórico. Em ambos os casos, os materiais reagem para formar uma variedade de produtos tóxicos, como monocloramina e dicloramina, gás amônia, gás cloro, ácido clorídrico e ácido hidrocloroso. A exposição grave pode causar edema e lesão pulmonares. Observe que os produtos de limpeza relevantes nem sempre têm em seus rótulos as advertências apropriadas contra essas misturas.

PESTICIDAS

Os pesticidas incluem os inseticidas, os herbicidas, os raticidas e outros compostos destinados a matar organismos indesejáveis no ambiente. Pela sua própria natureza, os pesticidas — dos quais existem centenas (tanto naturais quanto sintéticos) — são biologicamente ativos; entretanto, o grau de sua especificidade para os organismos-alvo varia, e, em conseqüência, muitos desses compostos provocam efeitos tóxicos nos seres humanos. Além disso, os pesticidas comerciais tipicamente contêm ingredientes "inativos" (inativos em relação à atividade desejada), que podem contribuir para a toxicidade humana, e alguns contêm substâncias sinérgicas para aumentar a letalidade do ingrediente ativo para o alvo. Alguns dos envenenamentos agudos mais comuns incluem os inseticidas organofosforados e piretróides e os raticidas.

Os **inseticidas organofosforados**, que derivam do ácido fosfórico e tiofosfórico, incluem o **paration**, o **malation**, o **diazinon**, o **fention**, o **clorpirifós** e muitas outras substâncias químicas. Esses compostos amplamente utilizados são inibidores da acetilcolinesterase (AChE), devido à sua capacidade de fosforilar a AChE em seu sítio ativo esterásico (Fig. 51.2). A inibição da AChE e o conseqüente acúmulo de acetilcolina nas junções colinérgicas do tecido nervoso e órgãos efetores produzem efeitos agudos muscarínicos, nicotínicos e sobre o sistema nervoso central (SNC), como broncoconstrição, aumento das secreções brônquicas, salivação, lacrimejamento, sudorese, náuseas, diarréia e miose (sinais muscarínicos), bem como contrações involuntárias, fasciculações, fraqueza muscular, cianose e elevação da pressão arterial (sinais nicotínicos). Os efeitos sobre o SNC podem incluir ansiedade, inquietude, confusão e cefaléia. Os sintomas aparecem habitualmente dentro de alguns minutos ou horas após a exposição e regridem em poucos dias nos casos de envenenamento não letal.

Podem ocorrer exposições tóxicas por inalação, ingestão ou contato dérmico, dependendo da formulação do produto e do modo de seu uso ou uso incorreto. Em certas ocasiões, ocorreram exposições secundárias tóxicas em pessoas que tiveram contato íntimo com a vítima de exposição direta; por exemplo, os que atendem na emergência e a equipe de emergência já sofreram os efeitos tóxicos dos organofosforados após entrar em contato — ou simplesmente ter estado próximo — com roupa, pele, secreções ou conteúdo gástrico contaminados.

Como os inseticidas organofosforados comuns são metabolizados e excretados de modo relativamente rápido, as toxinas não se acumulam no organismo. Entretanto, o efeito tóxico pode aumentar após exposições repetidas, visto que a recuperação da ativida-

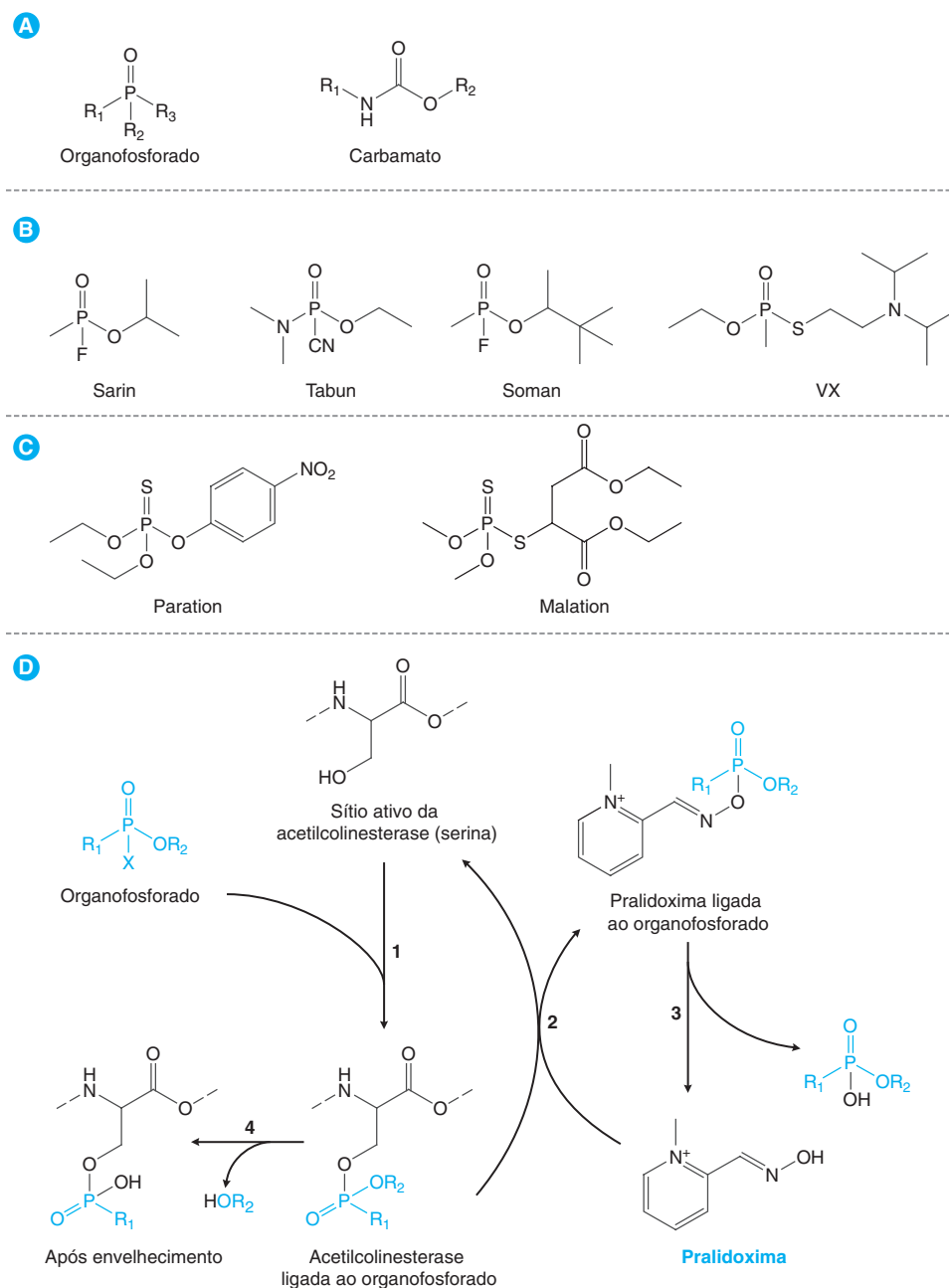



Fig. 51.2 Estruturas e mecanismos dos inibidores da acetilcolinesterase. A. Estruturas dos inibidores da acetilcolinesterase típicos, com organofosforado à esquerda e um carbamato à direita. **B.** Estruturas dos principais gases de nervos – sarin, tabun, soman e VX, que são potentes inibidores da acetilcolinesterase humana. **C.** Estruturas dos inseticidas organofosforados paration e malation. As ligações tiofosfato entre o enxofre e o fósforo são oxidadas mais eficientemente pelas oxigenases dos artrópodes do que pelas oxigenases dos mamíferos, de modo que os compostos são menos tóxicos aos seres humanos do que os gases de nervos estruturalmente relacionados. **D.** Os organofosforados atacam o sítio ativo serina na acetilcolinesterase, formando uma espécie fósforo-oxigênio estável (*1*). A pralidoxima remove o organofosforado da serina, restaurando a acetilcolinesterase ativa (*2*). A pralidoxima ligada ao organofosforado é instável e regenera espontaneamente pralidoxima (*3*). A acetilcolinesterase ligada a organofosforados pode perder um grupo alcoxi, em um processo denominado *envelhecimento.* O produto final do envelhecimento é mais estável e não pode ser destoxificado pela pralidoxima.

de da colinesterase, seja por dissociação da AChE fosforilada ou pela síntese original da enzima, é lenta na ausência de tratamento. Como os inseticidas organofosforados são preferencialmente toxificados por colinesterases dos artrópodes e/ou preferencialmente destoxificados por carboxiesterases dos mamíferos, esses compostos são mais tóxicos para os artrópodes do que para o homem, fornecendo um exemplo de **toxicidade seletiva**—embora também exista toxicidade para os seres humanos.

Os **inseticidas piretróides**, como a **permetrina**, a **deltametrina**, a **cipermetrina** e a **ciflutrina**, são substâncias químicas semi-sintéticas cuja estrutura está relacionada com as piretrinas de ocorrência natural encontradas nas flores do crisântemo. Os piretróides (e as piretrinas) possuem afinidade muito alta pelos canais de sódio da membrana plasmática, e, embora não alterem a atividade das correntes de sódio por despolarização da membrana, eles retardam significativamente o término do potencial

de ação. Os piretróides são pesticidas comuns em agricultura e também são encontrados em alguns produtos domésticos, incluindo xampus pediculicidas.

Foram definidas duas classes de piretróides com base na sua atividade determinada, em grande parte, em experimentos laboratoriais. Os piretróides do tipo I não contêm grupo ciano, produzem correntes caudais de sódio de duração mais curta e descargas repetitivas e causam uma **síndrome de tremores (T)** em mamíferos, que pode incluir tremor fino, aumento de resposta aos estímulos e hipertermia. Os piretróides do tipo II geralmente contêm um grupo ciano, produzem uma corrente caudal de sódio de duração mais longa e despolarização e bloqueio nervosos dependentes do estímulo e causam uma **síndrome de coreoatetose com salivação (CS)**, que pode consistir em contorções sinuosas (coreoatetose) e salivação, tremor grosseiro, convulsões clônicas e hipotermia. Alguns piretróides provocam síndromes intermediárias. Como nos animais de laboratório, os sinais T e CS também são observados em pessoas que sofrem grandes exposições agudas aos piretróides, como as que podem ocorrer durante o uso desses inseticidas na agricultura. Os piretróides são freqüentemente formulados com uma **substância sinérgica**, como o piperonil butóxido, que inibe as enzimas do citocromo P450 (e, portanto, o metabolismo) dos insetos e que aumenta a toxicidade dos piretróides.

A toxicidade dos piretróides é relativamente baixa nos seres humanos, entretanto, um pequeno número de relatos de casos de morte em indivíduos asmáticos expostos a xampus para cães contendo piretróides sugere o potencial de exacerbação da asma. A exposição ocupacional aos piretróides envolve freqüentemente tanto a inalação quanto a exposição dérmica, visto que os inseticidas são tipicamente pulverizados, e os trabalhadores podem ser expostos a essa nuvem. A absorção é rápida através dos pulmões, porém muito lenta através da pele. Os sintomas comuns consistem em parestesias (mais freqüentemente na pele do rosto), tontura, cefaléia, visão turva, irritação nasal e laríngea e dispnéia. Não se sabe ao certo até que ponto outras substâncias químicas presentes na formulação dos inseticidas, como hidrocarbonetos do petróleo, contribuem para esses sintomas.

CONTAMINANTES ALIMENTARES

Estima-se que um em quatro norte-americanos padece de **doença transmitida por alimentos** significativa a cada ano. Os mecanismos de intoxicação alimentar envolvem infecção, que tipicamente se manifesta dentro de um a vários dias após a exposição, ou intoxicação por uma toxina pré-formada de micróbios ou algas, com sintomas que surgem dentro de poucas horas após a exposição. As intoxicações alimentares infecciosas são tipicamente causadas por espécies de *Salmonella*, *Listeria*, *Cryptosporidium* ou *Campylobacter*. As toxinas menos comuns, porém muito virulentas, incluem as da *Escherichia coli* enteropatogênica, que algumas vezes pode causar colite hemorrágica fatal e síndrome hemolítico-urêmica (SHU), provavelmente através da captação de proteínas bacterianas patológicas pelas células do hospedeiro.

A intoxicação alimentar é freqüentemente causada por toxinas elaboradas pelo *Staphylococcus aureus* ou pelo *Bacillus cereus* ou por toxinas de algas marinhas ingeridas em frutos do mar. O *S. aureus* produz uma variedade de toxinas; as enterotoxinas estafilocócicas (ES) causam vômitos através da estimulação de receptores nas vísceras abdominais. O processamento inadequado dos alimentos após cozimento, seguido de refrigeração insuficiente, contamina alimentos ricos em proteínas, como carnes, frios e ovos e laticínios.

O *B. cereus* é um contaminante comum do arroz cozido. Produz diversas toxinas, que causam vômitos e diarréia. Deve-se considerar particularmente a produção de **cerulida**, um pequeno peptídio cíclico que estimula os receptores 5-HT_3 intestinais, resultando em vômitos. O peptídio é termoestável a 126ºC durante até 90 minutos, de modo que o reaquecimento de arroz cozido contaminado tipicamente não irá impedir a intoxicação.

As toxinas de algas são, em sua maioria, neurotóxicas e termoestáveis, de modo que, neste caso também, o cozimento não modifica as toxinas, que permanecem intactas. As toxinas de algas, como as **saxitoxinas**, formam um grupo de aproximadamente 20 guanidinas heterocíclicas que se ligam com alta afinidade ao canal de sódio dependente de voltagem, inibindo, assim, a atividade neuronal e causando formigamento e dormência, perda do controle motor, sonolência, incoerência e, em doses suficientes (acima de cerca de 1 mg), paralisia respiratória.

Muitas doenças transmitidas por alimentos parecem ser causadas por patógenos que ainda não foram caracterizados. (Estima-se que mais de 90% das espécies de micróbios existentes na terra ainda não foram isolados nem identificados.) Além disso, novos patógenos podem surgir devido a mudanças na ecologia ou nas tecnologias, ou podem aparecer através da transferência de fatores de virulência móveis, como os bacteriófagos.

PLANTAS E FUNGOS TÓXICOS

A ingestão de vegetais não alimentares por engano, como cogumelos venenosos coletados por micologistas amadores, ou de outras plantas venenosas também pode causar doença aguda. Por exemplo, o cogumelo "chapéu-da-morte" altamente tóxico, ***Amanita phalloides***, produz numerosas toxinas ciclopeptídicas que não são destruídas pelo cozimento nem por secagem, carecem de sabor distinto e são captadas pelos hepatócitos. As **amatoxinas** ligam-se fortemente à RNA polimerase II, retardando acentuadamente a síntese de RNA e de proteínas e levando à necrose dos hepatócitos. As falotoxinas e virotoxinas ligeiramente menos tóxicas interferem nas actinas F e G no citoesqueleto. Por conseguinte, o consumo de espécies de *Amanita* ou espécies relacionadas pode causar disfunção hepática grave e até mesmo insuficiência hepática (e renal) e morte. Os sintomas iniciais de envenenamento, como dor abdominal, náusea, vômitos e diarréia intensos, febre e taquicardia, podem surgir dentro de 6 a 24 horas após o consumo dos cogumelos. A função hepática e renal pode deteriorar, até mesmo enquanto os sinais iniciais regridem, resultando em icterícia, encefalopatia hepática e insuficiência hepática fulminante, e pode ocorrer morte dentro de 4 a 9 dias após o consumo. Não existe nenhum antídoto específico.

Uma síndrome anticolinérgica pode ser causada pela ingestão deliberada ou acidental de **estramônio**, uma planta pertencente à família da *Datura*. Todas as partes da planta são tóxicas, porém as sementes e as folhas, em particular, contêm atropina, escopolamina e hioscinamina. Esses compostos são rapidamente absorvidos e produzem sintomas anticolinérgicos, como midríase, pele seca e ruborizada, agitação, taquicardia, hipertermia e alucinações. A mnemônica para os efeitos anticolinérgicos, "cego como um morcego, seco como um osso, vermelho como uma beterraba, doido de atar e fogoso como uma lebre", pode ser aplicada ao envenenamento pelo estramônio.

Algumas plantas das famílias *Umbelliferae* (como salsa, pastinaga, endro, aipo e serralha), *Rutaceae* (com limão-doce e limão) e *Moraceae* (como figos) contêm **isômeros psoralenos**

(furocumarinas) nas folhas, nos caules ou na seiva, que podem ser absorvidos na pele após contato. A exposição subseqüente à radiação UV-A de comprimento de ondas >320 nm (geralmente através da luz solar) pode excitar as furocumarinas, que então formam complexos que provocam lesão do DNA no tecido epidérmico. Dentro de 2 dias, observa-se o aparecimento de queimaduras, vermelhidão e formação de vesículas nas áreas de contato com a planta e a luz; após cicatrização, a hiperpigmentação pode persistir por vários meses. A resposta é maior com o maior contato com a planta, umidade e duração e intensidade da exposição à radiação. Esse mecanismo **fitofototóxico** não-alérgico constitui a base da terapia PUVA para o eczema e outros distúrbios dermatológicos.

TOXICIDADE CRÔNICA DOS XENOBIÓTICOS

A toxicidade crônica refere-se aos efeitos freqüentemente irreversíveis da exposição repetida a determinada toxina. A seguir, são descritas as toxicidades crônicas de alguns dos xenobióticos mais prevalentes.

TABACO

A **fumaça do cigarro** é a toxina mais importante e comumente encontrada nos Estados Unidos. É responsável por cerca de 30% de todas as mortes por câncer nos Estados Unidos e por um risco significativamente aumentado de doença pulmonar e doença cardiovascular. A fumaça de tabaco provoca não apenas câncer de pulmão, mas também cânceres da cavidade oral, do esôfago, do pâncreas e da bexiga. Acredita-se também que o fumo passivo — isto é, a exposição de não-fumantes à fumaça de cigarro — provoca câncer e doença cardiovascular, embora a magnitude desses riscos não esteja tão bem definida quanto aquela para fumantes. A carcinogenicidade da fumaça de cigarro deve-se, provavelmente, às ações combinadas de muitos dos numerosos carcinógenos, incluindo benzo(a)pireno, entre as 4.000 substâncias químicas existentes na fumaça de cigarro (Fig. 51.3). Vários desses carcinógenos não se limitam à fase de partícula ou "alcatrão", porém encontram-se também na fase gasosa. Os cigarros com "baixo teor de alcatrão" são tão carcinogênicos e provocam tanta doença cardiovascular quanto os cigarros "regulares".

Fig. 51.3 Metabolismo do benzo[a]pireno. O benzo[a]pireno é um pré-carcinógeno que pode ser metabolizado por diversas vias. A oxidação da denominada região de reentrância produz o carcinógeno final, benzo[a]pireno-7,8-diol-9,10-epóxido, que pode causar rupturas das fitas duplas no DNA. Por outro lado, a oxidação na denominada região K produz o 4,5-epóxido do benzo[a]pireno. A abertura do epóxido e a conjugação com glutationa ou glicuronato dá origem a produtos conjugados não-carcinogênicos, que são hidrofílicos e que podem ser excretados.

ETANOL

O consumo excessivo de **álcool etílico** também constitui uma exposição tóxica comum e complexa. O consumo abusivo de álcool é observado numa minoria significativa de adolescentes; em adultos com coronariopatia, o consumo abusivo de álcool pode causar isquemia do miocárdio e angina. O álcool, em seu efeito agudo, é um sedativo (ver Caps. 11 e 17) e provoca retardo psicomotor. A maior parte da morbidade e mortalidade da intoxicação pelo álcool resulta de lesões sofridas (para não mencionar as infligidas) enquanto se está sob os efeitos do álcool.

O consumo excessivo e crônico aumenta o risco de cirrose, de carcinoma hepatocelular, pancreatite, acidente vascular cerebral hemorrágico e insuficiência cardíaca. A fisiopatologia da miocardiopatia alcoólica é complexa e parece envolver morte celular e alterações patológicas na função dos miócitos. As mulheres tendem a ser mais suscetíveis do que os homens à miocardiopatia alcoólica.

O mecanismo da hepatotoxicidade alcoólica também é multifatorial. Em primeiro lugar, está associada a uma deficiência nutricional, visto que os que fazem consumo abusivo e crônico de álcool obtêm a maior parte de suas calorias do próprio álcool. Isso leva a um estado hipermetabólico e a uma demanda aumentada de oxigênio no fígado. Por sua vez, os hepatócitos centrolobulares pouco perfundidos ficam ameaçados. O metabolismo do álcool gera NADH e NADPH, que desvia o potencial redox do hepatócito. O potencial redox alterado leva a uma produção aumentada de ácido láctico e ácido úrico e ao desenvolvimento de hipoglicemia. Por fim, o metabolismo do etanol produz espécies reativas prejudiciais, incluindo acetaldeído (pela ação da álcool desidrogenase) e radicais hidroxila, ânions superóxido e peróxido de hidrogênio (produzido pela ação da enzima 2E1 do citocromo P450).

Acredita-se que o etanol provoque tumores diretamente na orofaringe, na laringe e no esôfago, onde pode atuar de modo

sinérgico com a fumaça de tabaco. O etanol também está associado ao carcinoma hepatocelular ao induzir uma regeneração crônica de tecido lesado e ao induzir também a enzima 2E1 do citocromo P450, que pode ativar carcinógenos.

O etanol também é um teratógeno; provoca a **síndrome alcoólica fetal**, a causa prevenível mais comum de retardo mental. A despeito de pesquisa intensa, o mecanismo da síndrome alcoólica fetal permanece desconhecido.

Por outro lado, o consumo leve a moderado de álcool parece proteger o indivíduo contra a doença cardíaca. Os mecanismos que medeiam essa redução de risco podem incluir a produção aumentada de colesterol das lipoproteínas de alta densidade, plasminogênio e ativador do plasminogênio tecidual, associada a uma redução na produção de fibrinogênio e lipoproteína(a), diminuição da agregação plaquetária e alteração da função endotelial.

CHUMBO

O chumbo é ubíquo no meio ambiente, em virtude de sua persistência e uso anteriormente disseminado em tintas, encanamento, solda e como aditivo na gasolina. A exposição ao chumbo provoca toxicidade neural, tornando-a objeto de preocupação especial em fetos e crianças até aproximadamente 7 anos de idade. As crianças pequenas também correm risco, visto que têm mais probabilidade do que os adultos de ingerir poeira de tinta ou solo contaminados com chumbo. Embora a meia-vida do chumbo nos tecidos moles seja relativamente curta, a sua meia-vida no osso estende-se por mais de 20 anos, e uma exposição considerável ao chumbo no início da infância pode resultar em níveis elevados de chumbo nos ossos durante décadas. Apesar de uma redução de cinco vezes na exposição ao chumbo desde a década de 1940 nos Estados Unidos, acredita-se que quase um milhão de crianças norte-americanas corram risco de envenenamento por chumbo. Algumas crianças pobres correm risco particular, devido à contaminação em moradias inadequadamente mantidas e antigamente pintadas com tinta a base de chumbo, exposição à água de antigos encanamentos de chumbo e/ou ingestão alimentar inadequada de cálcio e de ferro.

O chumbo provoca uma ruptura da barreira hematoencefálica, permitindo que tanto o chumbo quanto outras neurotoxinas potenciais alcancem o SNC. No SNC, o chumbo pode bloquear os canais de cálcio dependentes de voltagem, interferir na função dos neurotransmissores e, o mais importante, interferir nas interações celulares no cérebro; este último efeito provoca alterações permanentes nos circuitos neuronais. A encefalopatia por chumbo manifesta, que, hoje em dia, é felizmente rara nos Estados Unidos, resulta em letargia, vômitos, irritabilidade e tontura, podendo evoluir para alteração do estado mental, coma e morte. Nas crianças, o efeito mais importante é o risco de um déficit de QI de aproximadamente dois a quatro pontos para cada aumento de 10 μg/dL na concentração sangüínea de chumbo.

O chumbo interfere na síntese da hemoglobina em múltiplas etapas, causando anemia microcítica hipocrômica. Especificamente, o chumbo inibe a ação da **ácido delta-aminolevulínico desidratase (ALA-D)**, que catalisa a síntese de porfobilinogênio, um precursor do heme. O chumbo também inibe a incorporação do ferro no anel de porfirina.

No rim, o chumbo causa toxicidade tanto reversível quanto irreversível. O chumbo pode interferir reversivelmente na produção de energia nas células tubulares proximais através de sua interferência na função mitocondrial, resultando em redução da reabsorção dependente de energia de íons, glicose e aminoácidos. A exposição crônica ao chumbo resulta em nefrite intersticial, com desenvolvimento final de fibrose e doença renal crônica.

CÁDMIO

As poeiras e as fumaças contendo cádmio podem ser encontradas em diversas ocupações. O cádmio é tóxico para vários órgãos e pode ser carcinogênico para os pulmões e a próstata, mas também possui efeitos tóxicos particulares sobre o rim após exposição por inalação. A ocorrência de anormalidade da função renal, consistindo em proteinúria e diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), foi relatada pela primeira vez em operários que trabalhavam com cádmio, em 1950, e confirmada em numerosas pesquisas. A proteinúria consiste em proteínas de baixo peso molecular, como β_2-microglobulina, proteína de ligação do retinol, lisozima e cadeias leves de imunoglobulina; essas proteínas normalmente são filtradas no glomérulo e reabsorvidas nos túbulos proximais. Os trabalhadores expostos ao cádmio também apresentam uma maior taxa de formação de cálculos renais, talvez devido à ruptura do metabolismo do cálcio em conseqüência de lesão renal.

Há boas evidências de que a disfunção tubular renal só ocorre após alcançar uma concentração limiar de cádmio no córtex renal. O limiar varia entre indivíduos, porém foi estimado em cerca de 200 μg/g de peso úmido. Vários estudos de prevalência da proteinúria em populações de trabalhadores expostos sugerem que a exposição por inalação superior a cerca de 0,03 mg/m^3 durante 30 anos está associada a um risco aumentado de disfunção tubular. Infelizmente, a remoção da exposição não interrompe necessariamente a doença em trabalhadores com lesão renal induzida pelo cádmio, e podem ocorrer diminuição progressiva da TFG e doença renal terminal. A evolução da doença pode depender tanto da carga corporal de cádmio quanto da intensidade da proteinúria por ocasião da última exposição. A não ser que a lesão renal seja significativa, a concentração urinária de cádmio reflete a carga corporal do metal.

Embora a lesão renal seja claramente devida ao acúmulo de cádmio no rim, o mecanismo molecular dessa lesão não está bem esclarecido. A metalotioneína pode estar envolvida; essa proteína de ligação do cádmio, que é sintetizada no fígado e no rim, parece facilitar o transporte de cádmio para o rim e promover aí a sua retenção.

POEIRAS

Numerosos casos de lesão pulmonar ocupacional são provocados pela inalação de vários tipos de poeiras, como pó de carvão, asbesto, sílica cristalina ou talco. Várias formas de **asbesto**, como a amosite e a crocidolite, são carcinogênicas para os pulmões e/ou mesotélio após exposição prolongada a fibras de tamanho passível de inalação (<10 μm). O uso disseminado de produtos contendo asbesto na construção naval, construção civil, têxteis e outras indústrias em décadas passadas foi responsável por um grande número de casos de câncer; com efeito, devido ao período de latência, esse número ainda está aumentando. Embora o uso do asbesto tenha sido muito reduzido nos Estados Unidos, produtos mais antigos (como isolamento de canos) ainda são utilizados e fornecem oportunidades de exposição contínua. A exposição excessiva em conseqüência de afloramentos naturais de rochas contendo asbesto também pode ser problemática, especialmente em certas regiões da Califórnia, e a mineração extensa da vermiculita em Libby,

Montana, levou aparentemente a um risco aumentado de mesotelioma. O asbesto também provoca uma doença respiratória não-maligna grave, denominada **asbestose**, caracterizada por lesões fibróticas no parênquima pulmonar, que limitam as trocas gasosas. Os mecanismos pelos quais as fibras de asbesto causam lesão do pulmão ou da pleura ainda não estão bem esclarecidos, mas podem envolver a produção de espécies de oxigênio reativas por macrófagos procurando destruir as fibras. As características das fibras, como composição, comprimento e diâmetro, também desempenham um papel na toxicidade. O risco de câncer pulmonar em um indivíduo com exposição ao asbesto aumenta acentuadamente com o tabagismo, ultrapassando a soma dos riscos independentes associados ao asbesto e ao tabagismo como fatores separados—um exemplo lamentável de **sinergismo** na carcinogênese.

O **pulmão negro** ou **pneumoconiose dos carvoeiros (PC)** é outra doença pulmonar fibrótica não-maligna (mas potencialmente fatal) induzida pela exposição excessiva ao pó de carvão. A forma simples da PC pode não limitar acentuadamente a respiração, afetando apenas pequenas áreas do pulmão, enquanto a PC progressiva pode desenvolver-se e até mesmo agravar-se na ausência de exposição contínua, resultando em enfisema grave. É interessante assinalar que o pó de carvão não parece aumentar o risco de câncer de pulmão. Embora a exposição ocupacional ao pó de carvão tenha sido limitada por regulamentos nos Estados Unidos nessas últimas décadas, e a mineração seja menos comum do que no passado, milhares de mineradores em outros países, especialmente na China, correm risco de PC e doenças relacionadas.

TRATAMENTO DAS EXPOSIÇÕES AGUDAS

Em todas as exposições a substâncias tóxicas, o paciente deve ser removido do ambiente contaminado e estabilizado com medidas de suporte da vida convencionais. Uma vez o paciente estabilizado agudamente, devem-se tomar medidas para identificar a exposição precisa. Em alguns casos, a anamnese e o exame físico são suficientes, ao passo que, em outros casos, podem ser necessários exames laboratoriais especializados.

Uma vez identificado o veneno, são empregadas várias estratégias para minimizar os danos, com base na natureza da toxina responsável. Uma estratégia consiste em alterar a toxicocinética de um veneno, de modo a minimizar a exposição ao (1) diminuir a absorção da toxina, (2) prevenir a toxificação de um composto benigno, ou (3) aumentar o metabolismo ou a eliminação da toxina. Uma segunda estratégia visa inativar uma toxina através de sua ligação a uma pequena molécula ou anticorpo, impedindo, assim, que a toxina possa interferir em processos bioquímicos e celulares essenciais. Uma estratégia final consiste em neutralizar a ação da toxina em nível bioquímico, celular ou corporal.

O Quadro 51.1 (no final do capítulo) fornece uma lista de venenos importantes selecionados, juntamente com seus mecanismos de toxicidade, receptores ou alvos, sinais clínicos e antídotos (quando houver).

PRINCÍPIOS DE TRATAMENTO DO PACIENTE AGUDAMENTE ENVENENADO

A abordagem inicial no tratamento de um paciente envenenado consiste em eliminar qualquer exposição adicional. Em muitos casos, essa etapa por si só é efetiva, visto que os mecanismos homeostáticos do corpo podem minimizar a lesão, respondendo adequadamente a algumas exposições de curta duração. Por exemplo, os sintomas agudos provocados pela inalação de altas concentrações de vapor de **tricloroetileno** são prontamente revertidos após remoção do paciente e sua colocação em um ambiente de ar fresco.

Após remover o paciente da exposição, devem-se implementar medidas de suporte, como proteção das vias aéreas, assegurar a ventilação e a perfusão dos órgãos-alvo e corrigir as anormalidades eletrolíticas. Por exemplo, a *overdose* de um **antagonista beta-adrenérgico** é tratada pela administração de **glucagon** para aumentar a freqüência cardíaca e pressão arterial e de líquidos parenterais para tratar a hipotensão. O glucagon aumenta o cAMP nas células cardíacas através da estimulação da ativação da adenilil ciclase mediada pelo receptor de glucagon. O glucagon também sofre metabolismo local a um fragmento de "miniglucagon", que aumenta o Ca^{2+} intracelular (e, portanto, a contratilidade) ao estimular a fosfolipase A_2. Se necessário, pode-se regular o ritmo do coração utilizando compressões externas ou um fio marca-passo transvenoso. O envenenamento por **salicilato**, que provoca acidose metabólica, é tratado com manejo eletrolítico agressivo: administra-se **bicarbonato de sódio** para manter o pH sérico normal e alcalinizar a urina. A alcalinização da urina promove a excreção renal de salicilato.

A próxima etapa consiste em estabelecer a natureza do veneno. Algumas vezes, o veneno é identificado a partir da anamnese, como exposição ocupacional, ou a partir de evidências reunidas no local de ocorrência, como frasco de comprimidos vazio. Outras vezes, os sintomas do paciente são compatíveis com determinada **toxídrome**. Por exemplo, os sintomas de sobrecarga colinérgica (vômitos, diarréia, vasodilatação periférica, perda da acomodação e constrição pupilar) em contexto de agricultura sugere uma exposição a pesticida. Todavia, com freqüência, particularmente no paciente obnubilado, pode ser necessário obter dados toxicológicos plasmáticos ou outras informações especializadas para estabelecer definitivamente o veneno e instituir o tratamento específico.

TRATAMENTOS BASEADOS NA TOXICOCINÉTICA

A abordagem toxicocinética visa minimizar a possibilidade do veneno de provocar lesão dos órgãos-alvo ao diminuir a quantidade do agente presente no organismo. Isso pode ser efetuado através de prevenção da absorção e toxificação do veneno, aumento de seu metabolismo ou de sua eliminação.

Prevenção da Absorção

Em certas ocasiões, é possível impedir a absorção gastrintestinal de material que foi ingerido, mas que ainda não foi absorvido através de lavagem gástrica. Em casos muito raros, pode-se induzir vômito em lugar de efetuar uma lavagem gástrica. O método mais comum de indução de vômito consiste na administração de **xarope de ipeca**, que atua através de um mecanismo duplo dentro de aproximadamente 15 a 30 minutos após a sua administração. Localmente, o xarope de ipeca irrita o trato gastrintestinal, ao passo que, em nível central, ativa a zona de gatilho quimiorreceptora na área postrema do cérebro (ver Cap. 13). A **adsorção química** de uma toxina com **carvão ativado** constitui outra maneira de impedir a absorção de toxinas ingeridas. O carvão ativado em pó fornece uma grande área de superfície sobre a qual podem ser adsorvidas numerosas

moléculas orgânicas pequenas. A seguir, o carvão passa pelo trato gastrintestinal e é eliminado nas fezes, juntamente com a toxina adsorvida. Em geral, o carvão ativado é mais efetivo para substâncias hidrofóbicas, enquanto é ineficaz para a maioria dos sais inorgânicos. Em alguns casos, podem-se administrar **múltiplas doses de carvão ativado** para interferir na circulação êntero-hepática de drogas que sofreram absorção sistêmica.

Inibição da Toxificação

Algumas vezes, é possível impedir a toxificação através da inibição das enzimas envolvidas na conversão do xenobiótico em seu produto tóxico. Na prática, algumas enzimas metabólicas específicas são alvos do tratamento, visto que a maioria das enzimas faz parte do sistema do citocromo P450. Entretanto, um alvo desse tipo de abordagem é a **álcool desidrogenase**, que converte álcoois em seus aldeídos correspondentes. Em muitos casos, o álcool original não é particularmente tóxico e pode ser excretado pelos rins; entretanto, o metabólito aldeído ou um metabólito mais distal são significativamente mais tóxicos. Por exemplo, o formeato é um metabólito tóxico do metanol (álcool metílico), enquanto o ácido glicólico é o metabólito tóxico do etileno glicol (um álcool bifuncional e componente de anticongelantes), que provoca depressão do SNC dependente da dose e acidose metabólica com hiato aniônico elevado. Como o **etanol** também é metabolizado pela álcool desidrogenase, pode atuar como inibidor competitivo do metanol e do etileno glicol. Historicamente, pacientes que ingeriram metanol ou etileno glicol foram mantidos inebriados com soluções de etanol por via oral ou IV para minimizar a formação dos metabólitos mais tóxicos. Mais recentemente, tem-se utilizado o inibidor competitivo da álcool desidrogenase, o **fomepizol**. Ao contrário do etanol, o fomepizol em si não é metabolizado pela álcool desidrogenase e não produz sintomas de inebriação.

Aumento do Metabolismo (Destoxificação)

Teoricamente, é possível acelerar o metabolismo de uma substância tóxica através da indução da isoenzima apropriada do citocromo P450. Lamentavelmente, devido ao tempo necessário para o processo de indução, essa abordagem não é apropriada para casos de intoxicação aguda e, em geral, não é utilizada clinicamente.

Em alguns casos, as ações metabólicas de enzimas que não pertencem ao citocromo P450, que dependem de co-fatores ou co-substratos, podem ser aceleradas pela adição desses co-fatores. O exemplo mais notável é o do envenenamento por cianeto, que é tratado com um "*kit*" contendo **nitrito de amila** ou **nitrito de sódio** e **tiossulfato de sódio** (Fig. 51.4). Os nitritos atuam por intermédio da oxidação da hemoglobina a metemoglobina, fornecendo um substrato capaz de competir com a citocromo *c* oxidase pelas moléculas de cianeto (ver adiante). A seguir, o cianeto ligado à metemoglobina é oxidado ao tiocianato relativamente atóxico pela enzima **rodanase** (também conhecida como *transulfurase*). A adição de tiossulfato fornece uma fonte imediata de enxofre para a reação de destoxificação e aumenta o metabolismo do cianeto.

Outro exemplo de suprimento de substrato numa reação de destoxificação é o uso da N-acetilcisteína no tratamento do envenenamento por **acetaminofeno**. O acetaminofeno pode ser convertido no metabólito hepatotóxico N-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI) pela ação de enzimas do citocromo P450 no fígado (Fig. 51.5). A NAPQI pode ser destoxificada por conjugação com a glutationa. Todavia, se a dose de acetaminofeno

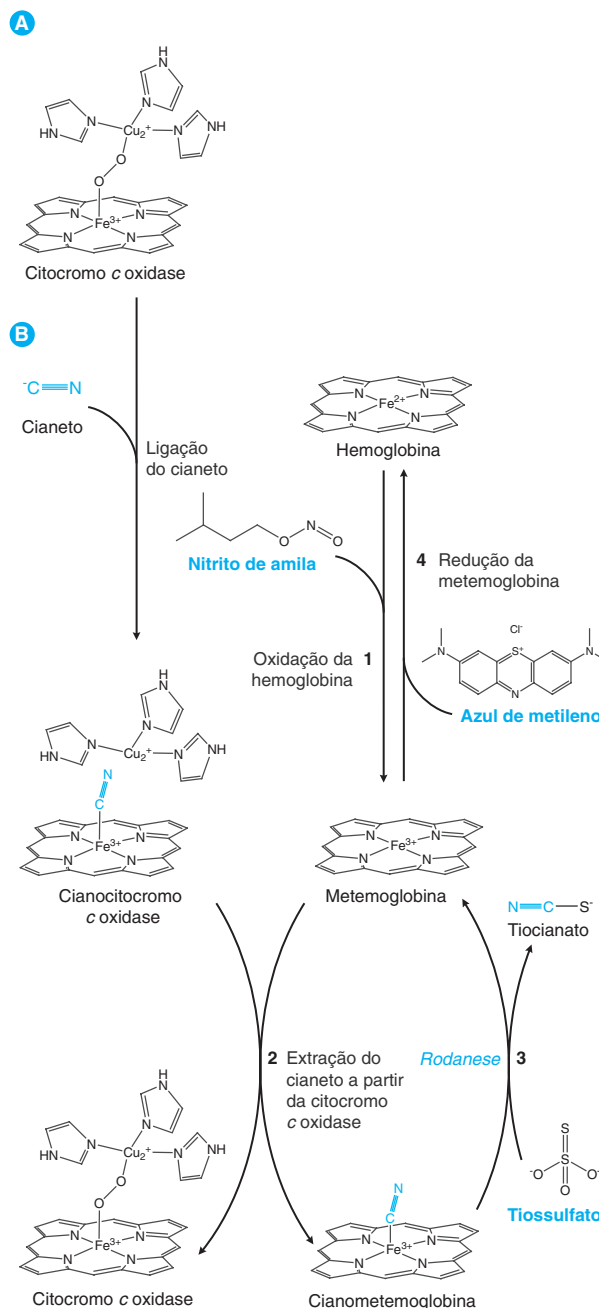



Fig. 51.4 Tratamento do envenenamento por cianeto. A. Estrutura do sítio ativo de cobre/heme da citocromo *c* oxidase, a enzima responsável pela etapa final da cadeia de transporte de elétrons (a redução de quatro elétrons do oxigênio a água). Aqui, a enzima é mostrada após redução do oxigênio à forma peróxido em ponte. **B.** O cianeto desloca o oxigênio devido à formação de uma ligação extremamente estável com o grupo do heme férrico na citocromo *c* oxidase. O tratamento do envenenamento por cianeto consiste em: (*1*) oxidação do ferro ferroso na hemoglobina à sua forma férrica (metemoglobina) pelo nitrito de amila ou nitrito de sódio. A metemoglobina compete fortemente pelo cianeto (*2*), facilitando a sua remoção do sítio ativo da citocromo *c* oxidase e atuando como escoadouro para o cianeto circulante. O cianeto é convertido em tiocianato através da ação da rodanese, uma enzima mitocondrial (*3*). A adição de tiossulfato de sódio fornece o enxofre necessário para a conversão do cianeto em tiocianato. Uma vez destoxificado o cianeto, a metemoglobina pode retornar à sua forma ferrosa (*4*) pela adição de azul de metileno.

for grande o suficiente, ocorrerá depleção das reservas de glutationa, podendo resultar em hepatotoxicidade. Pode-se repor as reservas de glutationa pela administração de **N-acetilcisteína** (NAC), um precursor metabólico da glutationa.

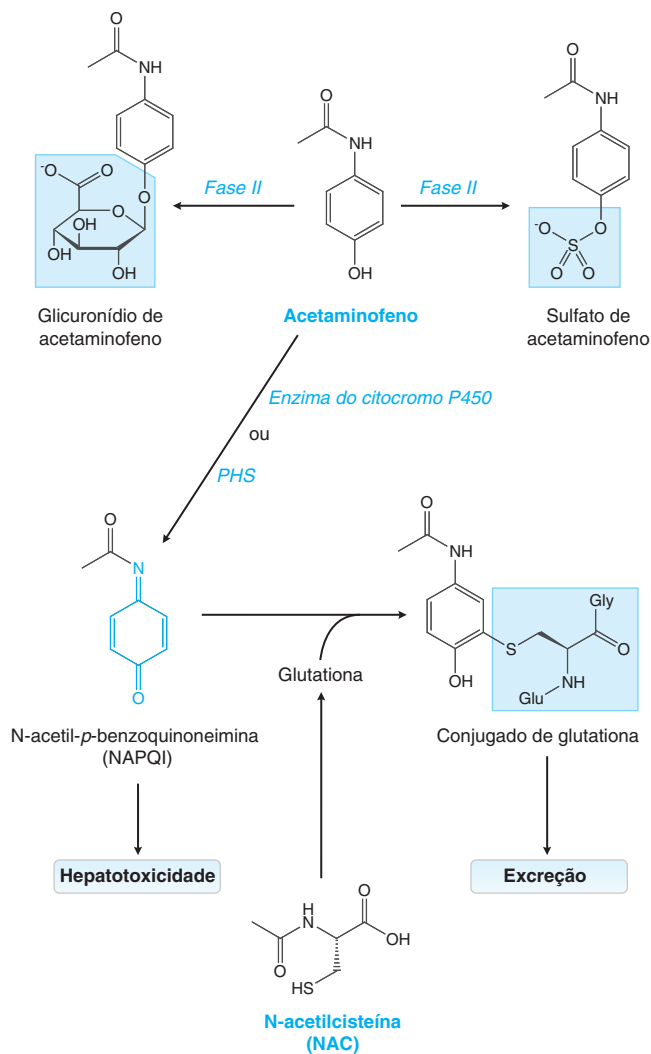



Fig. 51.5 Mecanismo de envenenamento pelo acetaminofeno e seu tratamento. O acetaminofeno em si não é tóxico, mas pode ser convertido em metabólitos tóxicos no fígado pela ação oxidativa de enzima do citocromo P450 ou prostaglandina H sintase (PHS). A maior parte do acetaminofeno é conjugada a sulfato ou glicuronato através de reações de conjugação (fase II). Entretanto, uma pequena quantidade é oxidada a N-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI), que pode ligar-se a proteínas hepáticas, causando necrose centrolobular (hepatotoxicidade). A NAPQI pode ser conjugada à glutationa, formando o conjugado de glutationa atóxico. Em casos de *overdose* de acetaminofeno, ocorre depleção da glutationa, e a NAPQI fica livre para causar hepatotoxicidade. Pode-se administrar a N-acetilcisteína (NAC) como antídoto. A NAC, que é um precursor metabólito da glutationa, proporciona a reposição dos níveis hepatocelulares de glutationa, impedindo, assim, a ocorrência de hepatotoxicidade induzida pela NAPQI.

Aumento da Eliminação

Um método comum de tratamento de um paciente que apresenta envenenamento agudo consiste em facilitar a eliminação da toxina. Esse método pode ser efetuado através de aumento da depuração renal da toxina ou depuração artificial da toxina do plasma. No primeiro caso, o procedimento consiste em impedir a reabsorção tubular da toxina (**seqüestro de íons**), enquanto o segundo recorre à **hemodiálise**, **hemofiltração** ou **hemoperfusão**.

O seqüestro de íons envolve a alcalinização da urina para aumentar a depuração renal de uma toxina fracamente ácida. No seqüestro de íons, a forma neutra da toxina é filtrada através do glomérulo, e essa forma é desprotonada na urina alcalinizada (básica). A forma ionizada da toxina não é reabsorvida e, por conseguinte, é excretada na urina. Clinicamente, o seqüestro de íons é efetuado através da administração de bicarbonato ao paciente e titulação para um pH urinário de 7,5 a 8,5. Essa técnica tem sido particularmente efetiva para melhorar a eliminação dos salicilatos e do fenobarbital. Embora a acidificação da urina para aumentar a depuração uma toxina básica seja teoricamente possível, os perigos da acidose metabólica iatrogênica da prática impedem o uso dessa abordagem.

As técnicas de hemodiálise, hemofiltração e hemoperfusão dependem da purificação extracorpórea do sangue. Por esse motivo, essas técnicas só servem para substâncias que possuem um volume de distribuição relativamente pequeno, de modo que a remoção da substância tóxica do sangue não deixe um grande reservatório inacessível nos tecidos corporais. Em geral, a hemodiálise mostra-se útil para pequenas moléculas relativamente hidrossolúveis, que apresentam um pequeno volume de distribuição e que não estão firmemente ligadas às proteínas plasmáticas (que não podem atravessar a membrana de diálise).

Na hemofiltração, o sangue é filtrado através de uma membrana porosa de tamanho variável, que permite a remoção de plasma com quantidade variável de proteína no ultrafiltrado. Como o plasma fica exposto a um filtro, mais do que a uma membrana semipermeável, as moléculas maiores podem ser mais depuradas com a hemofiltração do que com a hemodiálise.

Na hemoperfusão, o sangue circula através de uma coluna, onde entra em contato com uma **resina trocadora de íons** ou com carvão ativado capaz de adsorver a toxina. As resinas trocadoras de íons ligam-se a sais inorgânicos, trocando-os por eletrólitos, como sódio ou cloreto. Devido ao contato direto entre o sangue e o material adsorvente, a hemoperfusão está associada a um risco de trombose. Além disso, a resina trocadora de íons não é seletiva na sua ligação a íons e pode causar depleção do cálcio e do magnésio do plasma.

Em circunstâncias extremas, pode ser possível efetuar uma **troca de plasma** ou **exsangüineotransfusão**, em que o plasma ou sangue do paciente é removido e substituído por plasma ou sangue total transfundido de um doador. Essa técnica é geralmente reservada para recém-nascidos.

INATIVAÇÃO DOS VENENOS

A **inativação** é uma abordagem para reduzir a atividade de toxinas que penetraram na circulação e que não podem ser eliminadas rapidamente. Um inativador, como um agente quelante ou anticorpo, liga-se à toxina e, por conseguinte, impede a sua interação com os tecidos-alvo. A seguir, os complexos de toxina e inativador são depurados do corpo. Uma substância inativadora deve apresentar uma alta afinidade pela toxina, de modo que o equilíbrio favoreça fortemente o complexo inativado, devendo o complexo formado ter baixa toxicidade.

Agentes Quelantes de Metais Pesados

A inativação e a remoção dos metais pesados tóxicos, como chumbo, mercúrio ou cádmio, e de *overdoses* de metais, como ferro ou cobre, pode ser efetuada através da ligação do metal a uma pequena molécula contendo um doador de elétrons nucleofílicos, como amina, hidróxido, carboxilato ou mercaptano, para formar um **complexo metal-ligante**. Um **quelante**,

termo de origem grega que significa "garra", é uma estrutura multidenteada que apresenta múltiplos sítios de ligação (Fig. 51.6). A ligação do metal a múltiplos sítios desloca a constante de equilíbrio a favor da ligação do metal. A ligação metal-ligante de alta afinidade é fundamental, visto que o agente quelante deve competir com macromoléculas teciduais para a ligação. Além disso, o agente quelante deve ser atóxico e hidrossolúvel, e o complexo deve ser facilmente depurado. Por fim, um agente quelante ideal deve ter baixa afinidade de ligação por íons endógenos, como cálcio. Para evitar a depleção do cálcio tecidual, muitos agentes quelantes são administrados na forma de complexos de cálcio. A seguir, o metal-alvo é trocado pelo cálcio, não ocorrendo depleção das reservas corporais de cálcio.

Os agentes quelantes de metais pesados mais importantes são o **edetato dissódico** (o complexo dissódico de cálcio do EDTA), que pode ser utilizado para a ligação do chumbo; o **dimercaprol** (também conhecido como ***British anti-Lewisite***, ou BAL), que liga o ouro, o arsênio, o chumbo e o mercúrio a seus dois grupos tióis; e o **succímer** (ácido 2,3-dimercaptossuccínico), que suplantou o dimercaprol para a remoção do chumbo, do cádmio, do mercúrio e do arsênio. A **desferroxamina** é utilizada para remoção de níveis tóxicos de ferro, como os que podem ocorrer em casos de *overdose* acidental de suplementos contendo ferro ou em pacientes com anemias cujo tratamento depende de transfusões. O **deferasirox** é um agente quelante de ferro biodisponível por via oral, recém-aprovado pela U. S. Food and Drug Administration (FDA); esse agente pode suplantar a desferroxamina em muitas condições associadas a uma sobrecarga crônica de ferro. A remoção de cobre, tipicamente efetuada em pacientes com doença de Wilson, utiliza a **penicilamina** ou, para pacientes que não toleram este fármaco, **trientina**.

Antivenenos e Ligação a Anticorpos

São também utilizados anticorpos como inativadores, em virtude de sua alta afinidade e alta especificidade pelos seus substratos. Os **antivenenos** são anticorpos dirigidos contra um veneno. São produzidos pela inoculação em um animal, habitualmente o cavalo, de pequenas quantidades do veneno para induzir uma resposta humoral de anticorpos. No paciente exposto ao veneno, o anti-soro eqüino purificado injetado liga-se ao veneno, inativando-o.

Outra aplicação dos anticorpos como inativadores é a ligação da digoxina com **imuno Fab antidigoxina**. Esse tratamento é utilizado nos casos em que o paciente apresenta sinais ou sintomas produzidos por níveis plasmáticos tóxicos do fármaco. Como o próprio nome sugere, o anticorpo inclui apenas o fragmento Fab da imunoglobulina. O imuno Fab antidigoxina deriva de carneiro imunizado.

Um perigo inerente ao uso dos anticorpos como inativadores é o risco de desenvolvimento de doença do soro, uma reação de hipersensibilidade de tipo III. Tanto os antivenenos quanto o imuno Fab antidigoxina podem causar doença do soro.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Para as toxinas que atuam através de uma via metabólica específica, o tratamento pode consistir na administração de um fármaco com ação farmacológica oposta ou na transposição da via metabólica que foi inibida. São utilizadas quatro grandes categorias de tratamentos farmacologicamente mediados para os envenenamentos: (1) um antagonista do receptor pode bloquear o efeito de uma toxina que atua como agonista no receptor ou que potencializa a ação do ligante endógeno do receptor; (2) um agonista do receptor ou um fármaco que intensifica a ação fisiológica do ligante endógeno podem restabelecer o equilíbrio em um receptor que foi bloqueado por uma toxina atuando como antagonista do receptor; (3) um fármaco pode restaurar a função fisiológica de uma enzima ou receptor através da remoção da toxina do sítio ativo da proteína; (4) é algumas vezes possível transpor totalmente a via metabólica ao utilizar alvos farmacológicos distalmente ao receptor ou enzima inibidos.

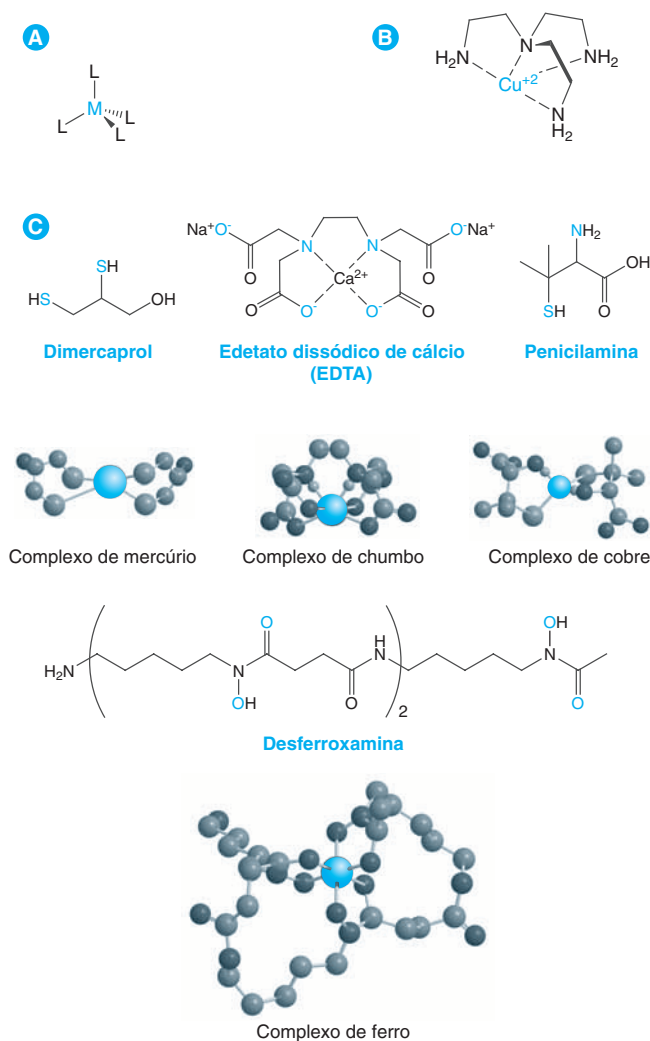



Fig. 51.6 Agentes quelantes de metais pesados. A. Um ligante (*L*) é um composto contendo uma base de Lewis (como grupos amina, tiol, hidroxila ou carboxilato), capaz de formar um complexo com um metal (*M*). **B.** Um agente quelante é um ligante multidenteado, isto é, um ligante capaz de ligar-se a um metal através de múltiplos átomos, como neste exemplo de ligante tetraamino ligado ao cobre (Cu^{2+}) através de seus quatro grupos amina. **C.** São mostradas as estruturas do dimercaprol, do EDTA de cálcio, da penicilamina e da desferroxamina; os grupos que formam ligações com o metal estão identificados em *azul*. São também mostradas as estruturas tridimensionais do complexo de mercúrio do dimercaprol, do complexo de chumbo do EDTA, do complexo de cobre da penicilamina e do complexo de ferro da desferroxamina. Aqui, o metal pesado está indicado em *azul*. Para maior simplicidade, não são mostrados os átomos de hidrogênio.

Antagonismo Farmacológico

Em termos conceituais, o tratamento mais simples do envenenamento consiste na administração de um antagonista, que blo-

queia a ação de uma toxina que, direta ou indiretamente, resulta em ativação suprafisiológica de um receptor. Por exemplo, uma *overdose* de opióide pode ser tratada com **naloxona**, um antagonista farmacológico do receptor opióide. A naloxona apresenta rápido início de ação e é altamente potente; com efeito, se não for observada nenhuma melhora dentro de 10 minutos após a administração de doses de naloxona de até 10 mg, deve-se considerar um diagnóstico diferente ou a possibilidade de múltiplas entidades tóxicas. Em virtude de sua meia-vida relativamente curta, a naloxona precisa ser administrada a cada 1 a 4 horas para proporcionar um antagonismo adequado dos receptores enquanto o opióide está sendo depurado.

O **flumazenil** é um antagonista farmacológico do receptor $GABA_A$ (benzodiazepínico), utilizado no tratamento da *overdose* de benzodiazepínicos. À semelhança da naloxona, o flumazenil apresenta rápido início de ação e é altamente potente; seus efeitos já podem ser observados dentro de 5 minutos após a administração de uma dose de até 3 mg. O flumazenil também apresenta meia-vida curta (de aproximadamente 1 hora) e deve ser administrado com freqüência para proporcionar um antagonismo adequado dos receptores enquanto o benzodiazepínico está sendo depurado.

O antagonismo farmacológico também pode ser utilizado quando o agente tóxico não é um agonista direto, mas cujo efeito é aumentar indiretamente a concentração do ligante natural de um receptor. Os inibidores da AChE produzem concentrações suprafisiológicas de acetilcolina na fenda sináptica e uma toxídrome característica de excesso colinérgico — bradicardia, miose, hipersalivação, sudorese, diarréia, vômitos, broncoconstrição, fraqueza, paralisia respiratória e convulsões. Embora seja algumas vezes possível restaurar a atividade da AChE (ver adiante), o tratamento da inibição da AChE depende, em geral, da administração de um agente anticolinérgico, como a **atropina**. A atropina, através do antagonismo do receptor muscarínico de acetilcolina, restaura o equilíbrio colinérgico e impede a broncoconstrição, que constitui a causa mais comum de morte em pacientes com exposição a inibidores da AChE. A atropina não antagoniza os receptores nicotínicos de acetilcolina e não pode reverter a paralisia muscular.

Intensificação Farmacológica da Função Fisiológica

Quando a toxina é um antagonista competitivo do receptor, a administração de um agonista ou de um composto que aumenta a atividade do agonista pode constituir um tratamento efetivo. Por exemplo, a ingestão de bagas ou sementes (como do estramônio) contendo **alcalóides da beladona** produz um efeito anticolinérgico semelhante ao da atropina, podendo resultar em delírio, coma e colapso respiratório. O tratamento envolve a administração de **fisostigmina**, que bloqueia o aumento do tônus colinérgico pela AChE. Deve-se assinalar que a atropina, um agente anticolinérgico, constitui o tratamento de escolha do envenenamento da AChE por organofosforados, enquanto um inibidor da AChE constitui o tratamento de escolha para envenenamento por uma toxina anticolinérgica.

Restauração do Sítio Ativo

Os efeitos de algumas toxinas que se ligam de modo covalente ao sítio ativo de um receptor ou de uma enzima podem ser anulados por um agente farmacológico capaz de deslocar a toxina e, portanto, de restaurar a atividade da enzima ou do receptor. Essa estratégia é mais bem ilustrada pelo tratamento para agentes tóxicos que se ligam ou que oxidam grupos heme. Os três protótipos de toxinas que atuam sobre grupos heme são o **monóxido de carbono** (que atua sobre a hemoglobina), o **cianeto** (que atua sobre a citocromo *c* oxidase) e os xenobióticos, como o **nitrato**, um contaminante comum da água em áreas rurais (que é reduzido no organismo a **nitrito**, que, a seguir, oxida a hemoglobina a metemoglobina).

O tratamento do envenenamento por monóxido de carbono e cianeto consiste em deslocar a pequena molécula de seu heme-alvo. No caso do envenenamento por monóxido de carbono, são administradas altas concentrações de oxigênio. O oxigênio compete com o monóxido de carbono pela hemoglobina, e o monóxido de carbono livre é exalado. Concentrações mais altas de oxigênio resultam em maior deslocamento e eliminação mais rápida do monóxido de carbono. Em casos de envenenamento grave, o paciente pode ser colocado em **câmara de oxigênio hiperbárico**, que fornece oxigênio em pressões parciais acima da pressão atmosférica.

O cianeto não pode ser deslocado pelo oxigênio. Todavia, o cianeto possui maior afinidade pela metemoglobina do que pela citocromo *c* oxidase (Fig. 51.4). Por conseguinte, obtém-se um competidor do cianeto através da oxidação da hemoglobina a seu estado férrico (metemoglobina) com nitrito de amila ou nitrito de sódio. A seguir, o cianeto é convertido em tiocianato com o auxílio do tiossulfato de sódio. Uma vez passado o perigo da toxicidade do cianeto, o ferro férrico da metemoglobina pode ser reduzido a seu estado ferroso pela administração do agente redox ativo, **azul de metileno**. Em circunstâncias normais, a concentração de metemoglobina é mantida baixa através de duas vias de redução, a via da NADH diaforase, que responde por >95% da atividade redutora da metemoglobina, e a via da NADPH diaforase, que responde pelo restante. O azul de metileno é reduzido à azul de leucometileno pela NADPH diaforase; a seguir, o azul de leucometileno reduz a metemoglobina a hemoglobina, restaurando, assim, a sua capacidade de transporte de oxigênio.

O tratamento agudo do envenenamento por organofosforados envolve a restauração do sítio ativo da enzima. Enquanto a administração de agentes anticolinérgicos, como a atropina, pode bloquear o efeito do excesso de acetilcolina nos receptores muscarínicos, ela não restaura a função enzimática da AChE. Todavia, a **pralidoxima** consegue aumentar a hidrólise da ligação serina-fosfato entre o organofosfonado e a AChE. A pralidoxima contém um grupo amônio quaternário que coloca um nucleófilo oxima em estreita proximidade com o grupo fosfato eletrofílico do organofosforado (Fig. 51.2). A seguir, o organofosforado liga-se à pralidoxima, liberando AChE. A oxima fosforilada resultante é instável em água e sofre degradação. Lamentavelmente, a AChE fosforilada também pode sofrer "envelhecimento" através da hidrólise de um grupo lateral alquila, e, a seguir, a enzima envelhecida mostra-se resistente à ação da pralidoxima. Por conseguinte, a pralidoxima deve ser administrada o mais cedo possível após a exposição a um organofosforado.

Vias Metabólicas Alternativas

Algumas vezes, é possível transpor por completo uma reação enzimática inibida pela toxina ao suprir o produto enzimático ou ao intensificar uma via metabólica alternativa. Um exemplo dessa estratégia terapêutica é fornecido pela administração de **vitamina K** em casos de certos envenenamentos por **anticoagulantes.** A **varfarina**, discutida no Cap. 22, e certos anticoagulantes utilizados como rodenticidas, incluindo **brodifacoum**, **difacinona** e derivados, inibem a regeneração da vitamina K

de sua forma epóxido. A vitamina K é necessária para a carboxilação do glutamato para a formação de γ-carboxiglutamato, convertendo os fatores de coagulação precursores em suas formas ativas. Por conseguinte, a depleção das reservas de vitamina K reduzida resulta em depleção dos fatores da coagulação, inibindo, assim, a hemostasia e facilitando o sangramento. Um tratamento para a *overdose* ou o envenenamento por esses anticoagulantes consiste na administração de vitamina K suplementar, permitindo ao fígado gerar os fatores da coagulação ativos. Entretanto, como o fígado leva tempo para sintetizar os fatores da coagulação, o tratamento com vitamina K geralmente necessita de várias horas para melhorar a função da coagulação. Por conseguinte, em casos de sangramento, cirurgia ou traumatismo, pode ser necessário transpor toda a via metabólica e administrar **plasma fresco congelado** (PFC), que contém as formas ativas dos fatores da coagulação.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

Grande parte do tratamento das exposições a substâncias tóxicas enfoca o paciente agudamente envenenado. Entretanto, a maior parte da morbidade associada a exposições a substâncias tóxicas é causada por exposição crônica e pode tornar-se clinicamente aparente apenas dentro de vários anos após a exposição inicial. Com efeito, não existe, em geral, nenhum tratamento específico para a lesão causada por exposições crônicas a substâncias tóxicas, e grande parte do tratamento disponível é sintomático e de suporte.

Por conseguinte, o estudo da toxicologia inclui não apenas a **toxicologia mecanística**, que foi discutida neste capítulo, mas também a **toxicologia descritiva** e a **toxicologia regulamentar**. A toxicologia descritiva trata de estabelecer quais os compostos tóxicos e quais os seus efeitos tóxicos; a toxicologia regulamentar ajuda a desenvolver uma política pública capaz de minimizar razoavelmente a exposição a compostos tóxicos. Nos Estados Unidos, vários departamentos estão encarregados na criação dessa política. A **FDA** procura garantir a segurança do suprimento de alimentos, aprovar novos agentes terapêuticos e suspender aprovações de agentes ou dispositivos médicos inseguros (ver Caps. 48 e 49). A **Environmental Protection Agency (EPA)** estabelece e faz cumprir políticas relacionadas com a poluição ambiental e suas conseqüências para a saúde pública. A **Occupational Safety and Health Administration (OSHA)** regulariza as exposições no local de trabalho, enquanto a **Consumer Products Safety Commission (CPSC)** atua para garantir a segurança das mercadorias para o consumidor.

Espera-se que a aplicação de uma compreensão mecanística da toxicologia irá melhorar a toxicologia regulamentar e, assim, melhorar a saúde pública, particularmente no que concerne às implicações, para a saúde, da exposição a baixos níveis de poluentes no ambiente e prevenção de efeitos adversos perigosos de produtos farmacêuticos. Avanços significativos na toxicologia, como na farmacologia e na ciência médica, podem ser promovidos pelo progresso da genômica, desenvolvimento de "*chips* gênicos" e instrumentos de biologia computadorizada, que identificam traços genéticos ou outros traços responsáveis por respostas individuais a fármacos e toxinas.

■ *Leituras Sugeridas*

Bornaya J, Glantz S. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 2005;111:2684–2698. (*Discussão dos riscos de saúde e os mecanismos tóxicos do tabagismo passivo*.)

Klaassen CD, ed. *Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. (*Um livro que trata de toxicologia e fornece uma boa base de conhecimentos para a compreensão de toxicologia. Contém seções sobre princípios gerais, toxicocinética, toxicidade inespecífica, toxicidade órgão-específica, agentes tóxicos, toxicologia ambiental e aplicações de toxicologia, inclusive um capítulo sobre toxicologia clínica*.)

Lang CH, Frost RA, Summer AD, et al. Molecular mechanisms responsible for alcohol-induced myopathy in skeletal muscle and heart. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:2180–2195. (*Revisão dos mecanismos celulares e moleculares por meio dos quais o álcool compromete a função da musculatura esquelética e cardíaca, com ênfase especial nas alterações nas vias de sinalização que regulam a síntese de proteínas*.)

Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988;319:1557–1562. (*Estabeleceu os benefícios clínicos do tratamento da intoxicação por acetaminofeno (paracetamol) com N-acetilcisteína, uma fonte de cisteína para a produção de glutationa*.)

Tauxe RV. Emerging foodborne pathogens. *Int J Food Microbiol* 2002;78:31–41. (*Sumário das fontes comuns de intoxicação alimentar*.)

Toxnet. Available at http://toxnet.nlm.nih.gov/. (*Esse* site *governamental, patrocinado pela National Library of Medicine, contém um imenso banco de dados sobre substâncias tóxicas e artigos sobre toxicologia*.)

Tzipori S, Sheoran A, Akiyoshi D, et al. Antibody therapy in the management of Shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:926–941. (*Revisão da estrutura e do mecanismo de ação das toxinas Shiga, produzida por* E. coli *0157: H7 e outras bactérias enteropáticas, as manifestações e o tratamento da síndrome hemolítico-urêmica, e a utilidade potencial da terapia com anticorpos*.)

Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002;347:1057–1067. (*Embora o oxigênio hiperbárico já tenha sido postulado para ajudar a tratar o envenenamento por monóxido de carbono e seja usado desde 1960, esse estudo estabeleceu sua eficácia clínica na redução dos déficits cognitivos em 6 semanas e 12 meses*.)

QUADRO 51.1 Mecanismos de Toxicidade, Alvos/Receptores, Sinais Clínicos e Antídotos de Venenos Selecionados

VENENO	MECANISMO DE TOXICIDADE	ALVO/RECEPTOR (QUANDO PERTINENTE)	SINAIS CLÍNICOS (TODOS EXIGEM EXPOSIÇÕES/DOSES SUFICIENTEMENTE ALTAS, E A SUA OCORRÊNCIA NÃO É ESPERADA EM TODOS OS CONTEXTOS)	ANTÍDOTO (QUANDO DISPONÍVEL)
Acetaminofeno	Convertido em NAPQI reativa no fígado	N/A	Hepatotoxicidade	N-acetilcisteína
Ácido clorídrico	Ácido forte; queimaduras químicas	N/A	Queimaduras químicas	Nenhum
Ácido fluorídrico	Ácido forte; dissolve o osso → hipercalcemia	N/A	Queimaduras químicas, hipercalcemia	Tratamento da hipercalcemia
Ácido nítrico	Provoca reação de hipersensibilidade tipo I	N/A	Broncoconstrição asmática	Nenhum
Ácido sulfúrico	Ácido forte	N/A	Queimaduras químicas	Nenhum
Anidridos ácidos	Nucleófilos potentes; provocam reações de hipersensibilidade tipo II	N/A	Irritantes dos olhos e da pele	Nenhum
Antidepressivos tricíclicos	Efeito semelhante ao da quinidina sobre os canais de sódio; aumentam o intervalo QRS	Canais de sódio	Arritmias ventriculares, hipotensão, bloqueio cardíaco, bradiarritmias, assistolia	Bicarbonato de sódio
Antivenenos	Provocam reações de hipersensibilidade tipo III	N/A	Doença do soro	Nenhum
Arsênio	Pode substituir o fosfato em diversas reações; liga-se a resíduos de cisteína nas proteínas; altera a metilação do DNA; estresse oxidativo; altera a proliferação celular; promotor de tumores	N/A	Carcinógeno (pele, pulmão, fígado)	Dimercaprol
Asbestos	As fibras inaladas alojam-se nos alvéolos. As fibras induzem o depósito de ferro. As fibras também atraem macrófagos → reação inflamatória → formação de colágeno	N/A	Fibrose pulmonar, câncer de pulmão, mesotelioma, possivelmente câncer gastrintestinal	Nenhum
Atropina	Antagonista nos receptores colinérgicos	Receptores colinérgicos muscarínicos	Glaucoma, taquicardia	Fisostigmina
Benzeno	Convertido em fenóis e polifenóis reativos no fígado	N/A	Depressão do SNC (agudamente) Depressão da medula óssea, leucemia (cronicamente)	Nenhuma
Benzocaína	Oxida a hemoglobina a metemoglobina	Hemoglobina	Cianose, náusea, vertigem, vômitos, colapso, taquicardia, taquipnéia, coma, convulsões e morte	Azul de metileno
Berílio	As partículas inaladas podem induzir a formação de granulomas	N/A	Pneumonite química; carcinógeno suspeito; hipersensibilidade pulmonar	Nenhum
Brodifacoum	Impede a síntese dos fatores da coagulação através da inibição da regeneração da vitamina K	Epóxido redutase	Sangramento	Vitamina K Plasma fresco congelado
Cádmio	Inibe a síntese de alfa-1-antitripsina; provoca proteinúria	N/A	Carcinogênico; vômitos, edema pulmonar (agudo); enfisema, insuficiência renal, osteomalacia (crônica)	Succímer
Chumbo	Liga-se a resíduos de cisteína nas proteínas. Destrói a barreira hematoencefálica; interfere nos canais de cálcio dependentes de voltagem; na sinalização intercelular neuronal e na função dos neurotransmissores; inibe a síntese de hemoglobina	Múltiplos: pirimidina 5'-nucleotidase; desidratase do ácido δ-aminolevulínico (ALA-D)	Anemia hipocrômica; retardo do desenvolvimento; encefalopatia; provável carcinógeno humano; toxicidade renal; neuropatia periférica	Edetato dissódico de cálcio Dimercaprol Succímer
Cianeto	Liga-se à citocromo *c* oxidase, impedindo a redução do oxigênio a água, interrompendo a cadeia de transporte de elétrons	Citocromo *c* oxidase	Acidose láctica, respirações irregulares; convulsões, coma; morte	Nitrito de amila Nitrito de sódio Tiossulfato de sódio

Cloreto de platina	Ligação cruzada da IgE; provoca reação de hipersensibilidade tipo I	N/A	Broncoconstrição asmática	Nenhum
Clorpirofós	Inibe a acetilcolinesterase	Acetilcolinesterase (diretamente); receptores de acetilcolina (indiretamente, aumentando a concentração de acetilcolina na sinapse e na junção neuromuscular)	Náusea, vômitos, diarréia, hipersalivação, paralisia muscular, bradicardia	Atropina Pralidoxima
Cobre	Gera radicais livres	N/A	Hepatotoxicidade; disfunção cerebelar; hematúria, proteinúria, oligúria e/ou uremia	Penicilamina, trientina
Corantes de anilina	Oxidam a hemoglobina a metemoglobina	Hemoglobina	Cianose, náusea, vertigem, vômitos, colapso, taquicardia, taquipnéia, coma, convulsões e morte	Azul de metileno
Diazinon	Inibe a acetilcolinesterase	Acetilcolinesterase (diretamente); receptores de acetilcolina (indiretamente, através de aumento da concentração de acetilcolina na sinapse e na junção neuromuscular)	Náusea, vômitos, diarréia, hipersalivação, paralisia muscular, bradicardia	Atropina Pralidoxima
Difacinona	Impede a síntese dos fatores da coagulação através da inibição da regeneração da vitamina K	Epóxido redutase	Sangramento	Vitamina K Plasma fresco congelado
Digoxina	Aumenta as concentrações intracelulares de Ca^{2+}	Na^+/K^+-ATPase	Extra-sístole ventricular, bloqueio AV	Fab antidigoxina
Diisocianatos	Provocam reações de hipersensibilidade tipo II	N/A	Asma atípica; irritação respiratória	Nenhum
Dióxido de enxofre	Provoca reação de hipersensibilidade tipo I	N/A	Broncoconstrição asmática	Nenhum
Dioxina	Vários; induz o citocromo P450 através do receptor Ah	Receptor de aril hidrocarboneto	Possível carcinogênese; porfiria cutânea tardia; cloracne	Nenhum
Esporos de bolores	Provoca reação de hipersensibilidade tipo I, tipo III	N/A	Rinite alérgica; broncoconstrição asmática; pneumonite de hipersensibilidade	Anti-histamínicos Glicocorticóides
Esteróides anabólicos		Receptores de esteróides	Distúrbios das lipoproteínas, doença cardíaca, hepatoma, transtornos psiquiátricos e estados hipogonádicos	Nenhum
Etanol	Estimula os receptores GABA, inibe os receptores de glutamato; deficiências nutricionais; metabolizado a intermediários tóxicos (acetaldeído)	Receptores GABA (intensifica o efeito), receptores de glutamato (inibidor)	Depressão do SNC (agudamente); cirrose hepática, miocardiopatia (crônica); síndrome alcoólica fetal	Nenhum
Éteres de glicol	Nefrotoxina direta	N/A	Lesão renal e hepática	Nenhum
Etileno glicol	Convertido em ácido oxálico → cristais de oxalato de cálcio no rim	N/A	Insuficiência renal aguda	Etanol Fomepizol
Fention	Inibe a acetilcolinesterase	Acetilcolinesterase (diretamente); receptores de acetilcolina (indiretamente, aumentando a concentração de acetilcolina na sinapse e na junção neuromuscular)	Náusea, vômitos, diarréia, hipersalivação, paralisia muscular, bradicardia	Atropina Pralidoxima

(*Continua*)

QUADRO 51.1 Mecanismos de Toxicidade, Alvos/Receptores, Sinais Clínicos e Antídotos de Venenos Selecionados *(Continuação)*

VENENO	MECANISMO DE TOXICIDADE	ALVO/RECEPTOR (QUANDO PERTINENTE)	SINAIS CLÍNICOS (TODOS EXIGEM EXPOSIÇÕES/DOSES SUFICIENTEMENTE ALTAS, E A SUA OCORRÊNCIA NÃO É ESPERADA EM TODOS OS CONTEXTOS)	ANTÍDOTO (QUANDO DISPONÍVEL)
Ferro	Gera radicais livres; acumula-se no tecido cardíaco com hemossiderina → degeneração celular e fibrose	N/A	Hepatotoxicidade, cardiotoxicidade	Desferroxamina
Fumaça de cigarro	Carcinogênese química, entre outros mecanismos	N/A	Câncer de pulmão, câncer orofaríngeo, outros cânceres; enfisema; doença cardiovascular	Nenhum
Halotano	Altera as proteínas hepáticas, induzindo uma reação auto-imune	N/A	Hepatite auto-imune	Nenhum
Hidralazina	Provoca reação auto-imune através da indução de auto-anticorpos dirigidos contra a mieloperoxidase	N/A	Síndrome semelhante ao lúpus	Nenhum
Hidróxido de cálcio	Agente cáustico (álcali); queimaduras químicas	N/A	Queimaduras químicas	Nenhum
Isoniazida	Provoca reação auto-imune através da indução de auto-anticorpos dirigidos contra a mieloperoxidase	N/A	Síndrome semelhante ao lúpus	Nenhum
Malation	Inibe a acetilcolinesterase	Acetilcolinesterase (diretamente); receptores de acetilcolina (indiretamente, aumentando a concentração de acetilcolina na sinapse e na junção neuromuscular)	Náusea, vômitos, diarréia, hipersalivação, paralisia muscular, bradicardia	Atropina Pralidoxima
Mercúrio	Os compostos alquila são neurotoxinas diretas (espécies reativas); os sais mercúricos ligam-se aos resíduos de cisteína nas proteínas, causando alterações na estrutura da proteína	N/A	Pneumonite intersticial, colite membranosa (aguda); reações psicóticas, insuficiência renal, tremor muscular, demência, paralisia cerebral, retardo mental (crônico); teratógeno	Dimercaprol Succímer
Metanol	Fígado: formaldeído Células da retina: ácido fórmico (neurotoxina)	N/A	Cegueira	Etanol Fomepizol
Metildopa	Provoca reação auto-imune	N/A	Anemia hemolítica	Nenhum
Metoclopramida	Oxida a hemoglobina a metemoglobina	Hemoglobina	Cianose, náusea, vertigem, vômitos, colapso, taquicardia, taquipnéia, coma, convulsões e morte	Azul de metileno
Monóxido de carbono	Liga-se à hemoglobina, impedindo o transporte de oxigênio; desvia a curva de saturação de oxigênio para a esquerda, impedindo a liberação do oxigênio	Hemoglobina	Cefaléia, isquemia cardíaca (em pacientes com cardiopatia preexistente), acidose láctica; sintomas neurológicos, incluindo convulsões, coma e morte	Oxigênio hiperbárico
Morfina	Agonista opióide	Receptores opióides	Depressão respiratória, constipação, náusea, vômitos, sedação, euforia, vasodilatação periférica, retenção urinária, miose, dependência de drogas	Naloxona
Mostardas nitrogenadas	Alquilam o DNA	N/A	Formação de vesículas cutâneas; carcinogênese	Nenhum
MPTP	Conversão em MPT^+, uma neurotoxina	N/A	Sintomas parkinsonianos	Nenhum
Nitrito de amila	Oxida a hemoglobina e metemoglobina	Hemoglobina	Cianose, náusea, vertigem, vômitos, colapso, taquicardia, taquipnéia, coma, convulsões e morte	Azul de metileno

Nitritos	Oxidam a hemoglobina a metemoglobina	Hemoglobina	Cianose, náusea, vertigem, vômitos, colapso, taquicardia, taquipnéia, coma, convulsões e morte	Azul de metileno
Nitroglicerina	Oxida a hemoglobina a metemoglobina	Hemoglobina	Cianose, náusea, vertigem, vômitos, colapso, taquicardia, taquipnéia, coma, convulsões e morte	Azul de metileno
Paration	Inibe a acetilcolinesterase	Acetilcolinesterase (diretamente); receptores de acetilcolina (indiretamente, aumentando a concentração de acetilcolina na sinapse e na junção neuromuscular)	Náusea, vômitos, diarréia, hipersalivação, paralisia muscular, bradicardia	Atropina Pralidoxima
Pêlos de animais	Ligação cruzada da IgE; provocam reação de hipersensibilidade tipo I	N/A	Rinite alérgica; asma	Anti-histamínicos Glicocorticóides
Pentadecacatecol	Provoca reação de hipersensibilidade tipo IV	N/A	Dermatite de contato	Nenhum
Poeira de carvão	As partículas finas irritam os pulmões e as mucosas	N/A	Irritação das mucosas; irritação pulmonar; pneumoconiose	Nenhum
Poeira de feno	Provoca reação de hipersensibilidade tipo I, tipo III	N/A	Rinite alérgica; broncoconstrição asmática; pneumonite de hipersensibilidade	Anti-histamínicos Glicocorticóides
Primaquina	Oxida a hemoglobina a metemoglobina	Hemoglobina	Cianose, náusea, vertigem, vômitos, colapso, taquicardia, taquipnéia, coma, convulsões e morte	Azul de metileno
Procainamida	Provoca reação auto-imune através da indução de auto-anticorpos dirigidos contra o DNA	N/A	Síndrome semelhante ao lúpus	Nenhum
Sarin	Inibe a acetilcolinesterase	Acetilcolinesterase (diretamente); receptores de acetilcolina (indiretamente, aumentando a concentração de acetilcolina na sinapse e na junção neuromuscular)	Náusea, vômitos, diarréia, hipersalivação, paralisia muscular, bradicardia	Atropina Pralidoxima
Sílica	As partículas finas inaladas de sílica cristalina depositam-se nos pulmões, induzindo uma reação inflamatória	N/A	Fibrose pulmonar; câncer de pulmão; esclerodermia	Nenhum
Soman	Inibe a acetilcolinesterase	Acetilcolinestarase (diretamente); receptores de acetilcolina (indiretamente, aumentando a concentração de acetilcolina na sinapse e na junção neuromuscular)	Náusea, vômitos, diarréia, hipersalivação, paralisia muscular, bradicardia	Atropina Pralidoxima
Sulfonamidas	Oxidam a hemoglobina a metemoglobina	Hemoglobina	Cianose, náusea, vertigem, vômitos, colapso, taquicardia, taquipnéia, coma, convulsões e morte	Azul de metileno
Tabun	Inibe a acetilcolinesterase	Acetilcolinesterase (diretamente); receptores de acetilcolina (indiretamente, aumentando a concentração de acetilcolina na sinapse e na junção neuromuscular)	Náusea, vômitos, diarréia, hipersalivação, paralisia muscular, bradicardia	Atropina Pralidoxima
Talco	As partículas inaladas provocam formação de granulomas	N/A	Fibrose pulmonar	Nenhum

(*Continua*)

QUADRO 51.1 Mecanismos de Toxicidade, Alvos/Receptores, Sinais Clínicos e Antídotos de Venenos Selecionados *(Continuação)*

VENENO	MECANISMO DE TOXICIDADE	ALVO/RECEPTOR (QUANDO PERTINENTE)	SINAIS CLÍNICOS (TODOS EXIGEM EXPOSIÇÕES/DOSES SUFICIENTEMENTE ALTAS, E A SUA OCORRÊNCIA NÃO É ESPERADA EM TODOS OS CONTEXTOS)	ANTÍDOTO (QUANDO DISPONÍVEL)
Tetracloreto de carbono	Convertido em radical tricloro reativo no fígado	N/A	Hepatotoxicidade, toxicidade renal	Nenhum
Tetracloroetileno (percloroetileno)	Convertido em espécie reativa através da ação de enzima do citocromo P450	N/A	Depressão do SNC (agudamente); possível carcinogênese	Nenhum
Toxina botulínica	Bloqueia a liberação de acetilcolina	Sinaptobrevina ou proteínas associadas à sinapse	Paralisia muscular	Nenhum
Trinitrotolueno	Oxida a hemoglobina a metemoglobina	Hemoglobina	Cianose, náusea, vertigem, vômitos, colapso, taquicardia, taquipnéia, coma, convulsões e morte	Azul de metileno
Urushiol	Provoca reação de hipersensibilidade tipo IV	N/A	Dermatite de contato	Glicocorticóides
Varfarina	Impede a síntese dos fatores da coagulação ao inibir a regeneração da vitamina K	Epóxido redutase	Sangramento; teratogênico, causando defeitos faciais	Vitamina K Plasma fresco congelado
VX	Inibe a acetilcolinesterase	Acetilcolinesterase (diretamente); receptores de acetilcolina (indiretamente, aumentando a concentração de acetilcolina na sinapse e na junção neuromuscular)	Náusea, vômitos, diarréia, hipersalivação, paralisia muscular, bradicardia	Atropina Pralidoxima

IX

Fronteiras da Farmacologia

52

Farmacogenômica

Liewei Wang e Richard M. Weinshilboum

Introdução
Caso
Fisiologia
Variação Genômica e Farmacogenômica
Farmacologia
Variação nas Enzimas de Metabolismo dos Fármacos: Farmacocinética
Variação nos Alvos dos Fármacos: Farmacodinâmica
Farmacogenética-Farmacogenômica Baseada na Via
Reações Idiossincrásicas aos Fármacos
Farmacogenética-Farmacogenômica Moderna
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Os capítulos anteriores descreveram os fármacos no contexto de seus alvos moleculares e de seu metabolismo. Embora os agentes farmacológicos modernos possam ser usados com sucesso para tratar ou controlar doenças que variam da hipertensão à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), existem grandes variações individuais em resposta à farmacoterapia. Essas variações vão desde reações adversas que podem colocar a vida em perigo até a ausência de eficácia terapêutica, que é igualmente grave. Muitos fatores podem influenciar o fenótipo de resposta ao fármaco, inclusive a idade, o sexo e a doença subjacente, mas a variação genética também tem um papel importante. As diferenças genéticas individuais que codificam os alvos dos fármacos, seus transportadores ou as enzimas que catalisam seu metabolismo podem afetar profundamente o sucesso ou o fracasso da farmacoterapia.

A farmacogenética é o estudo do papel da herança na variação da resposta aos fármacos. A convergência dos recentes avanços na ciência da genômica e os progressos igualmente surpreendentes na farmacologia molecular resultaram na evolução da farmacogenética para farmacogenômica — termos que muitas vezes são usados como sinônimos. A promessa da farmacogenética-farmacogenômica é a possibilidade de que o conhecimento da seqüência de DNA de um paciente possa ser usado para aprimorar a farmacoterapia, maximizando a eficácia do fármaco mediante seu uso apenas naqueles pacientes mais propensos a serem beneficiados e, ao mesmo tempo, reduzindo a incidência de reações adversas. Esse capítulo descreve os princípios da farmacogenética e da farmacogenômica além dos desenvolvimentos recentes nessa disciplina. São citados exemplos em que o conhecimento da farmacogenética-farmacogenômica pode ajudar a individualizar a farmacoterapia.

■ Caso

Robert H, 66 anos, está retirando a neve com uma pá em uma manhã de inverno, em Minnesota, quando escorrega e cai sobre uma placa de gelo. Imediatamente, ele sente dor no quadril esquerdo e não consegue ficar de pé. É levado ao hospital, onde as radiografias mostram uma fratura do quadril. No dia seguinte, é realizada cirurgia e ele é transferido para um hospital de reabilitação 3 dias depois. Menos de 24 horas após a admissão do Sr. H no hospital de reabilitação, tem início uma súbita dor torácica pleurítica. Ele é levado ao pronto-socorro, onde uma TC com contraste intravenoso mostra um êmbolo pulmonar. É administrada heparina e iniciado o uso do anticoagulante varfarina em uma dose inicial de 5 mg/dia, tendo como meta uma razão normalizada internacional (RNI) de 2,0-3,0. O Sr. H retorna ao hospital de reabilitação e é encaminhado ao médico local. A nova medida da RNI mostra um valor de 6,2, que está associado ao aumento do risco de hemorragia. Ele não está usando outro medicamento que pudesse interferir com os níveis plasmáticos de varfarina. O médico recomenda que o Sr. H pare de tomar a varfarina durante 2 dias. Após várias tentativas de ajustar a dose de varfarina, o Sr. H chega, por fim, a uma RNI estável de 2,5 com o uso diário de 1 mg de varfarina.

QUESTÕES

- **1.** Que outras informações laboratoriais poderiam ajudar na administração de anticoagulante a esse paciente?
- **2.** Essas informações teriam ajudado na escolha da dose inicial de varfarina para o Sr. H?
- **3.** Que mecanismos moleculares poderiam ser responsáveis pela aparente sensibilidade desse paciente à varfarina?

FISIOLOGIA

Três tipos de variação genética individual podem influenciar a farmacoterapia: variação nas proteínas relacionadas ao metabolismo ou transporte do fármaco (variação farmacocinética); variação nos alvos ou vias associadas àqueles alvos (variação farmacodinâmica) e variação genética associada aos efeitos idiossincrásicos.

VARIAÇÃO GENÔMICA E FARMACOGENÔMICA

O genoma humano contém cerca de três bilhões de nucleotídios. As estimativas atuais são de que o genoma contém entre 25.000 e 40.000 genes que, através da edição alternativa (*alternative splicing*) e modificação pós-tradução, podem codificar 100.000 proteínas ou mais. Duas pessoas quaisquer diferem, em média, em cerca de um nucleotídio em cada 1.000 do seu genoma, totalizando uma diferença média entre indivíduos de 3 milhões de pares de bases em todo o genoma. A maioria dessas diferenças é chamada de **polimorfismos de nucleotídio único** ou **SNP** (pronunciado como "snip"), nos quais um nucleotídio é trocado por outro em determinada posição. Os SNP e outras diferenças na seqüência de DNA podem ocorrer em qualquer parte do genoma, tanto nas regiões codificadoras quanto não-codificadoras. Se um SNP troca o aminoácido codificado, é chamado de SNP codificador não-sinônimo (cSNP). As outras diferenças na seqüência de DNA incluem inserções, deleções, duplicações e reorganizações, às vezes de apenas um ou alguns nucleotídios, mas outras vezes de genes inteiros ou de segmentos maiores de DNA que incluem muitos genes. As diferenças funcionalmente significantes da seqüência de DNA tendem a ocorrer nos genes, seja em suas seqüências codificadoras ou nos promotores, facilitadores (*enhancers*), locais de edição ou outras seqüências que controlam a transcrição do gene ou a estabilidade do RNAm. Juntas, essas diferenças formam a individualidade genética de cada pessoa. Parte dessa individualidade afeta o modo como cada uma responderá à farmacoterapia.

FARMACOLOGIA

O conceito de que a herança genética pode ser um importante determinante da variação individual na resposta ao fármaco surgiu há meio século. Originou-se nas observações clínicas de diferenças surpreendentes na resposta dos pacientes a doses "padrões" de um fármaco. Essas observações, além dos estudos com gêmeos e famílias que mostraram variações hereditárias nas concentrações plasmáticas dos fármacos e em outros parâmetros farmacocinéticos, levaram ao nascimento da farmacogenética. Muitos desses exemplos originais de variação farmacogenética e muitos dos exemplos mais surpreendentes ainda hoje estão associados à *farmacocinética* — fatores que influenciam a concentração do fármaco que alcança o(s) alvo(s). No entanto, exemplos de variação farmacogenética no alvo do fármaco, denominados *fatores farmacodinâmicos*, também são descritos com freqüência crescente.

VARIAÇÃO NAS ENZIMAS DE METABOLISMO DOS FÁRMACOS: FARMACOCINÉTICA

A variação hereditária nas enzimas que catalisam o metabolismo dos fármacos é o fator mais comum responsável pela variação farmacogenética na resposta aos medicamentos. As enzimas associadas ao metabolismo dos fármacos são analisadas no Cap. 4. Existem duas amplas categorias de enzimas associadas ao metabolismo dos fármacos: catalisadoras das reações da fase I (reações de funcionalização que costumam incluir oxidação ou redução) e catalisadoras das reações da fase II (em geral, reações de conjugação que acrescentam grupos, como o ácido glucurônico, que aumentam a solubilidade e, portanto, a excreção do fármaco). As reações das fases I e II não ocorrem necessariamente nessa ordem, e os intermediários metabólicos resultantes de ambos os tipos de reações podem ser farmacologicamente ativos. Na verdade, alguns medicamentos são administrados como pró-farmacos inativos que devem passar pelo metabolismo da fase I e/ou fase II antes que possam exercer seu efeito farmacológico.

Os polimorfismos genéticos são comuns em enzimas que catalisam o metabolismo dos fármacos, e foram encontrados polimorfismos clinicamente significantes em quase todas as principais enzimas associadas às reações das fases I e II (Quadro 52.1). Dois exemplos "clássicos" são as variações hereditárias na hidrólise enzimática da succinilcolina, um relaxante muscular de ação curta, pela enzima butirilcolinesterase (BChE) e na acetilação enzimática de fármacos como a isoniazida, usada no tratamento da tuberculose (ver Cap. 33). Os pacientes que têm variações na BChE apresentam diminuição da taxa de metabolismo da acetilcolina e seus análogos, resultando em paralisia prolongada após exposição ao fármaco. Uma enzima geneticamente polimórfica da fase II, N-acetiltransferase 2 (NAT2), catalisa a acetilação da isoniazida. Os pacientes tratados com isoniazida podem ser classificados como "acetiladores lentos", que metabolizam a isoniazida devagar e têm altos níveis sangüíneos do fármaco, ou "acetiladores rápidos", cujo metabolismo da isoniazida é rápido e têm baixos níveis sangüíneos do fármaco. Estudos familiares demonstraram que a velocidade de biotransformação da isoniazida é hereditária. O fenótipo de acetilador lento está associado à toxicidade causada pelo acúmulo excessivo; os exemplos incluem lúpus induzido pela hidralazina e procainamida e neurotoxicidade induzida pela isoniazida. Embora hoje a hidralazina, que é um anti-hipertensivo, raramente seja usada no tratamento da hipertensão, esse fármaco ressurgiu recentemente como um dos dois princípios ativos do BiDil, um fármaco combinado aprovado para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca sintomática. É interessante notar que a U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprovou o BiDil apenas para uso em pacientes descendentes de africanos, ao que tudo indica em razão de uma diferença genética na resposta a esse fármaco associada à etnia.

Os exemplos iniciais da farmacogenética, como aqueles representados por BChE e NAT2, serviram como estímulo para a busca de outros. A maioria dos exemplos da segunda geração continua a ser associada à farmacocinética e ainda é reconhecida por observações clínicas — muitas vezes por respostas adversas aos fármacos. Na maioria das vezes foram estudados pela administração de um "fármaco sonda" a um grupo de participantes seguida pela medida das concentrações plasmáticas ou urinárias do fármaco e/ou metabólito, ou por análise direta de uma enzima que metaboliza o fármaco em um tecido de fácil acesso como a hemácia (por ex., uma série de enzimas metiltransferase). Dois exemplos prototípicos que se tornaram "ícones" farmacogenéticos são os polimorfismos genéticos do **citocromo P450 2D6 (CYP2D6)** e **tiopurina S-metiltransferase (TPMT)**. Em vista das implicações clínicas desses polimorfismos, a FDA, no "Guidance on Pharmacoge-

QUADRO 52.1 Exemplos de Polimorfismos Genéticos e Metabolismo dos Fármacos

ENZIMA	FÁRMACO, CLASSE OU COMPOSTO AFETADO
Enzima da Fase I (Oxidação/Redução)	
CYP1A2	Paracetamol, cafeína, propranolol
CYP1B1	Estrógenos
CYP2A6	Halotano, nicotina
CYP2B6	Ciclofosfamida
CYP2C8	Paclitaxel, ácido retinóico
CYP2C9	Antiinflamatórios não-esteróides, fenitoína, varfarina
CYP2C19	Omeprazol, fenitoína, propranolol
CYP2D6	Antidepressivos, antagonistas β-adrenérgicos, codeína, debrisoquina, dextrometorfano
CYP2E1	Paracetamol, etanol
CYP3A5	Bloqueadores dos canais de cálcio, ciclosporina, dapsona, etoposídio, lidocaína, lovastatina, macrolídios, midazolam, quinidina, esteróides, tacrolimo, tamoxifeno
Enzima da Fase II (Conjugação)	
N-Acetiltransferase 1	Sulfametoxazol
N-Acetiltransferase 2	Dapsona, hidralazina, isoniazida, procainamida, sulfonamidas
Sulfotransferase (SULT)	Paracetamol, dopamina, epinefrina, estrógenos
Catecol-O-metiltransferase	Catecolaminas, levodopa, metildopa
Histamina N-metiltransferase	Histamina
Tiopurina S-metiltransferase	Azatioprina, mercaptopurina, tioguanina
UDP-glucuronosiltransferases	Andrógenos, ibuprofeno, irinotecano, morfina, naproxeno

nomic Data", publicado em 2003, citou o CYP2D6 e a TPMT como exemplos de biomarcadores farmacogenômicos.

CYP2D6 é um membro da família do citocromo P450 (CYP) de enzimas microssomais, metabolizadoras de fármacos na fase I. CYP2D6 contribui para o metabolismo de um grande número de medicamentos, inclusive antidepressivos, antiarrítmicos e analgésicos. O polimorfismo do CYP2D6 foi descrito originalmente por dois laboratórios diferentes que estudaram dois tipos diferentes de sondas, o anti-hipertensivo **debrisoquina** e o ocitócico **esparteína**. A distribuição de freqüência da razão metabólica urinária de debrisoquina, a razão entre o fármaco original e seu metabólito oxidado, é mostrada na Fig. 52.1A em uma população do norte da Europa. Na extremidade direita da figura é mostrado um grupo de "metabolizadores fracos" da debrisoquina, indivíduos homozigotos para alelos (genes) recessivos que codificam enzimas com atividade reduzida; no meio da figura é mostrado o grande grupo de "metabolizadores extensos", indivíduos heterozigotos ou homozigotos para o alelo do "tipo selvagem"; e na extremidade esquerda há um pequeno grupo de "metabolizadores ultra-rápidos", alguns dos quais têm múltiplas cópias do gene CYP2D6.

Vários mecanismos genéticos moleculares são responsáveis pela variação na atividade da enzima CYP2D6, inclusive cSNP não-sinônimos, deleção de genes e duplicação de genes; alguns metabolizadores ultra-rápidos podem ter até 13 cópias do gene. Estima-se que 5 a 10% dos caucasianos sejam metabolizadores fracos do CYP2D6. Ao contrário, entre habitantes do leste da Ásia a freqüência do fenótipo de metabolizador fraco é de apenas 1 a 2%. O fenótipo do metabolizador ultra-rápido, raro na maioria das populações caucasianas, tem uma freqüência de 3% em espanhóis e de até 13% em etíopes. Essas diferenças étnicas podem ter implicações médicas importantes, porque o CYP2D6 metaboliza muitos medicamentos prescritos com freqüência, inclusive o bloqueador β-adrenérgico **metoprolol**, o neuroléptico **haloperidol**, os opióides **codeína** e **dextrometorfano** e os antidepressivos **fluoxetina**, **imipramina** e **desipramina**, entre muitos outros (Quadro 52.1). Portanto, os metabolizadores fracos do CYP2D6 podem sofrer um efeito adverso quando tratados com doses padronizadas de agentes como o metoprolol, que são inativados pelo CYP2D6, enquanto a codeína é relativamente ineficaz em metabolizadores fracos porque depende do metabolismo, catalisado por CYP2D6, para formar a morfina, um opióide mais potente. Por outro lado, os metabolizadores ultra-rápidos podem exigir doses incomumente altas de fármacos inativados pelo CYP2D6, mas essas mesmas pessoas podem ter uma "superdosagem" de codeína, com depressão respiratória ou mesmo parada respiratória em resposta às doses "padrões". No passado, o genótipo de um indivíduo para CYP2D6 e muitos outros genes que codificam as enzimas que metabolizam o fármaco era inferido a partir do fenótipo, por ex., a razão metabólica urinária que pode ser determinada por análise da excreção urinária de um metabólito específico após a administração de um fármaco sonda (Fig. 52.1A). Como é exposto adiante, agora a determinação do genótipo depende cada vez mais de testes baseados em DNA realizados com dispositivos como o "*chip*" mostrado na Fig. 52.1B.

A tiopurina S-metiltransferase (TPMT) é outro exemplo de um polimorfismo genético importante e clinicamente relevante

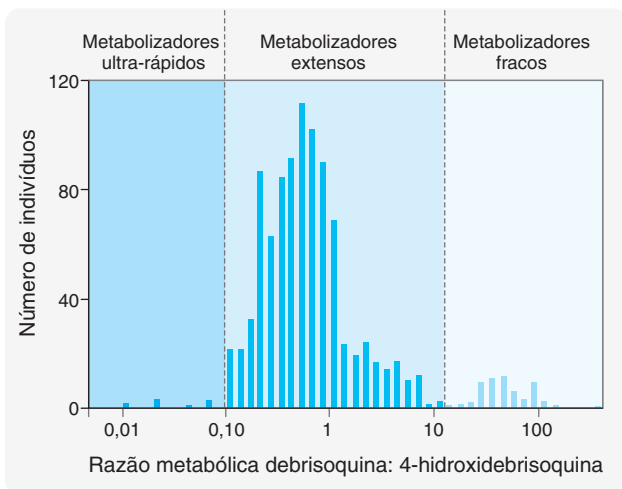
A **Farmacogenética de CYP2D6**

B **Arranjo AmpliChip CYP450**

Fig. 52.1 Farmacogenética do CYP2D6. **A.** Distribuição de freqüência da razão metabólica da debrisoquina, cujo metabolismo é catalisado pelo citocromo P450 2D6 (CYP2D6) para formar seu metabólito 4-hidroxi. Os dados de 1.011 suecos são representados como a razão urinária dos metabólitos. A maioria das pessoas metaboliza extensamente a debrisoquina, ao passo que alguns têm metabolismo ultra-rápido e outros, fraco. **B.** O arranjo AmpliChip CYP450 pode ser usado para determinar genótipos variantes de genes do citocromo P450 que influenciam o metabolismo do fármaco.

para o metabolismo do fármaco. Esse exemplo também serviu como importante sistema de modelo farmacogenético. A TPMT catalisa a S-metilação dos fármacos tiopurina, como a **6-mercaptopurina** e a **azatioprina** (Cap. 37). Entre outras indicações, esses agentes citotóxicos e imunossupressores são usados para tratar a leucemia linfoblástica aguda da infância e a doença intestinal inflamatória. Embora as tiopurinas sejam fármacos úteis, têm um índice terapêutico estreito, isto é, a diferença entre as doses tóxica e terapêutica é pequena, e alguns pacientes têm mielossupressão induzida por tiopurina que pode ser fatal.

Em caucasianos, o alelo variante mais comum da TPMT é o *TPMT*3A*; a freqüência aproximada do gene é de 5%, e assim 1 em cada 300 indivíduos tem duas cópias do alelo TPMT*3A. O TPMT*3A é o principal responsável pela distribuição de freqüência trimodal do nível de atividade da TPMT na hemácia mostrada na Fig. 52.2. O TPMT*3A tem dois cSNP não-sinônimos, um no éxon 7 e outro no éxon 10 (Fig. 52.2). A presença de TPMT*3A causa diminuição surpreendente dos níveis teciduais da proteína TPMT. Os mecanismos responsáveis pela diminuição observada do nível da proteína TPMT*3A incluem degradação acelerada de TPMT*3A e agregação de TPMT*3A intracelular, provavelmente causada por dobramento anômalo da proteína. Conseqüentemente, fármacos como a 6-MP são mal metabolizados e podem alcançar níveis tóxicos. *Indivíduos homozigotos para TPMT*3A correm maior risco de mielossupressão com risco de vida quando tratados com doses padrões de fármacos tiopurina*. Esses pacientes devem ser tratados com uma dose cerca de 10 a 15 vezes menor do que a dose convencional. Há surpreendentes diferenças étnicas na freqüência de alelos variantes para TPMT. Por exemplo, o TPMT*3A raramente é observado em populações do leste da Ásia, enquanto que o *TPMT*3C*, que tem apenas o éxon 10 SNP, é o alelo variante mais comum nessas populações.

Em vista do seu significado clínico, a TPMT foi o primeiro exemplo selecionado pela FDA para audiências públicas sobre a inclusão de informações farmacogenéticas nas bulas dos fármacos. Pelo mesmo motivo, o teste clínico para polimorfismos genéticos da TPMT está disponível em grande escala. O fenô-

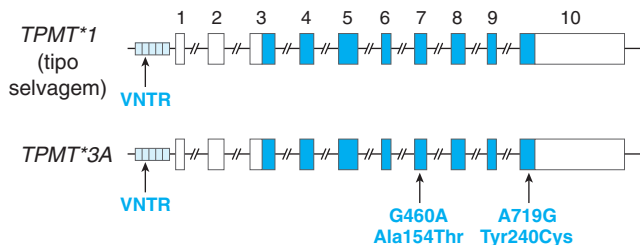
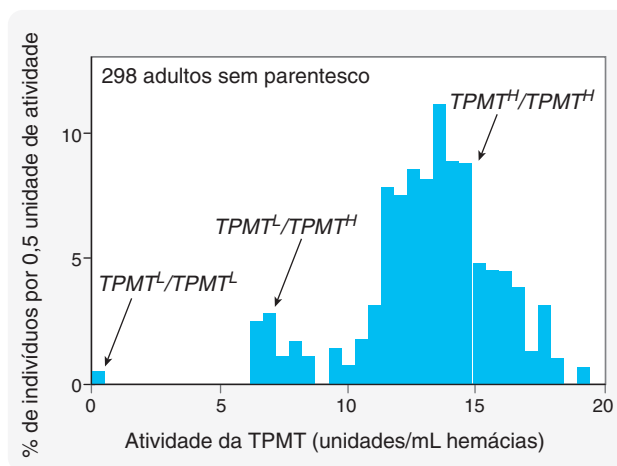



Fig. 52.2 Farmacogenética da TPMT. A distribuição da freqüência da atividade da tiopurina S-metiltransferase (TPMT) nas hemácias de 298 caucasianos sem parentesco. $TPMT^{L}$ indica um alelo ou alelos para o traço de baixa atividade, ao passo que $TPMT^{H}$ refere-se ao alelo do "tipo selvagem" (*TPMT*1*) para atividade elevada. A distribuição de freqüência trimodal observada para atividade da TPMT de hemácias é decorrente principalmente do efeito do *TPMT*3A*, o alelo variante mais comum para baixa atividade em uma população caucasiana. *TPMT*1* e *TPMT*3A* diferem em dois polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) não-sinônimos, um no éxon 7 e outro no éxon 10.

meno de mudanças acentuadas no nível de uma proteína em conseqüência da alteração de apenas um ou dois aminoácidos na proteína foi observado repetidamente em muitos outros genes de significado farmacogenético e é uma explicação comum para os efeitos funcionais de cSNP não-sinônimos.

Os polimorfismos genéticos da BChE, NAT2, CYP2D6 e TPMT comportam-se como traços mendelianos monogênicos (de um único gene), assim como muitos outros exemplos iniciais da farmacogenética. No entanto, agora a farmacogenética-farmacogenômica ultrapassou as características farmacocinéticas monogênicas, e o foco inclui cada vez mais a variação funcional e clinicamente significante em alvos do fármaco e também em enzimas que o metabolizam. A variação também pode incluir múltiplos genes que influenciam tanto a farmacocinética quanto a farmacodinâmica.

VARIAÇÃO NOS ALVOS DOS FÁRMACOS: FARMACODINÂMICA

Os fármacos geralmente exercem seus efeitos interagindo com proteínas específicas do alvo. Portanto, variações genéticas nessas proteínas do alvo, ou nas vias de sinalização subseqüentes às proteínas do alvo, podem influenciar o desfecho da farmacoterapia (Quadro 52.2). Além disso, a variação nos alvos do fármaco pode ser resultante de variação no DNA da linhagem germinativa ou, no caso do câncer, de variação no DNA somático presente no tumor. Um exemplo de variação genética do alvo de um fármaco no DNA da linhagem germinativa inclui uma classe de fármacos usados no tratamento da asma. Como observado no Cap. 46, a **zileutona**, um antiasmático, diminui a inflamação das vias aéreas mediante inibição da enzima **5-lipoxigenase**, uma enzima codificada pelo gene ***ALOX5***. Variações na 5-lipoxigenase ilustram o ponto de que a variação em muitas áreas de um gene pode afetar a função das proteínas. O significado funcional dos cSNP não-sinônimos — e sua capacidade de alterar a quantidade de proteína expressa — foi destacado na seção anterior sobre farmacogenética da TPMT. Além disso, porém, os polimorfismos nas regiões reguladoras, como o promotor do gene, podem influenciar a transcrição e assim alterar a expressão das proteínas. O promotor do gene *ALOX5* exibe variação no número de repetições seriadas da seqüência GGGCGG. Essas seqüências repetidas ligam-se ao complexo do fator de transcrição Sp1, que supra-regula a transcrição de *ALOX5*.

O alelo *ALOX5* mais comum contém cinco repetições e está presente em aproximadamente 77% dos genes *ALOX5*. Conseqüentemente, cerca de 94% da população tem pelo menos uma cópia do alelo com cinco repetições. As variantes de alelos mais comuns contêm quatro e três repetições, e suas freqüências aproximadas são de 17 e 4%, respectivamente. Em vista do aumento da ligação de Sp1, as pessoas que têm o alelo com cinco repetições parecem expressar mais 5-lipoxigenase. É interessante notar que parece não haver relação entre a presença ou ausência do alelo de cinco repetições e a gravidade da asma na população; isto é, este polimorfismo do promotor de *ALOX5* não parece afetar o processo da doença propriamente dito. No entanto, em ensaios de um inibidor da 5-lipoxigenase relacionado à zileutona, só responderam ao fármaco os participantes que tinham pelo menos uma cópia do alelo de cinco repetições. O resultado sugere que é improvável que os compostos semelhante à zileutona sejam úteis para os 6% da população que não têm o alelo com cinco repetições e que a identificação desse subgrupo permitiria o uso de outros medicamentos mais eficazes. *Esse exemplo também ilustra um princípio importante: um polimorfismo não precisa causar doença para influenciar o tratamento daquela doença.*

Um exemplo de variação genética em um alvo do fármaco no DNA somático (tumor) inclui mutações com ganho de função no gene que codifica o **receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR)** (também conhecido como *HER1* ou *ErbB1*) em pacientes com câncer pulmonar de não-pequenas células (CPNPC). Em 2004, dois grupos relataram que, em pacientes com CPNPC, a resposta ao **gefitinibe**, um inibidor do EGFR, era fortemente influenciada por essas mutações do DNA somático; isto é, indivíduos que tinham variação da seqüência na parte do gene que codifica o sítio de ligação do ATP desse receptor da tirosina cinase apresentaram resposta mais favorável ao tratamento com gefitinibe do que os pacientes sem mutações. É freqüente a superexpressão do EGFR nesses tumores, e vários fármacos que têm esse receptor como alvo foram testados clinicamente. Já se sabia que os pacientes com CPNPC oriundos do leste da Ásia apresentavam resposta mais favorável ao tratamento com gefitinibe do que os pacientes caucasianos, e um dos dois estudos originais constatou mutações somáticas do *EGFR* em 15 dentre 58 tumores selecionados aleatoriamente em pacientes japoneses, mas em apenas 1 dentre 61 nos Estados Unidos — ilustrando, mais uma vez, notáveis diferenças étnicas nos efeitos farmacogenéticos. O exemplo

QUADRO 52.2 Exemplos de Polimorfismos Genéticos e Alvos dos Fármacos

PROTEÍNA	CLASSE DE FÁRMACO AFETADO (EXEMPLO)
5-Lipoxigenase	Zileutona
Enzima de conversão da angiotensina (ECA)	Inibidores da ECA (lisinopril)
Apolipoproteína E	Estatinas (pravastatina)
Receptor β_2-adrenérgico	Agonistas β-adrenérgicos (albuterol)
Receptor do fator de crescimento epidérmico	Gefitinibe
Receptor da sulfoniluréia	Tolbutamida
Subunidade 1 do complexo da vitamina K epóxido redutase	Varfarina

do gefitinibe pode representar o futuro da oncologia, no qual se poderá considerar mutações/polimorfismos somáticos e da linhagem germinativa antes de iniciar um programa terapêutico. Esse exemplo e o exemplo do *ALOX5* também mostram que a variação farmacodinâmica-farmacogenética (isto é, variação dos genes que codificam alvos do fármaco) pode ter a mesma importância, se não for mais importante, do que a variação farmacocinética-farmacogenética representada pelo CYP2D6 e TPMT. O Quadro 52.2 lista vários polimorfismos em genes codificadores das proteínas-alvo do fármaco que foram associados à variação na resposta ao fármaco.

FARMACOGENÉTICA-FARMACOGENÔMICA BASEADA NA VIA

Todos os exemplos anteriores, *CYP2D6*, *TPMT*, *ALOX5* e *EGFR*, estão associados à variação farmacogenética clinicamente significante em razão da variação de seqüência em um único gene; isto é, herança monogênica. A Fig. 52.3 ilustra essa dicotomia farmacocinética-farmacodinâmica da farmacogenômica, usando os quatro exemplos principais citados neste capítulo. No entanto, também é possível que múltiplos genes codificadores de proteínas que influenciam tanto a farmacocinética quanto a farmacodinâmica modifiquem o fenótipo de resposta ao fármaco.

Um bom exemplo é o anticoagulante varfarina. A varfarina (ver Cap. 22) é um dos anticoagulantes orais mais prescritos na América do Norte e na Europa. No entanto, apesar da existência de um exame laboratorial de uso universal para acompanhar o efeito da varfarina sobre a coagulação (RNI), reações adversas graves — incluindo hemorragia e trombose indesejada — ainda complicam o tratamento com varfarina. Essas complicações são ilustradas pelo caso do Sr. H no início deste capítulo: após uma dose "padrão" de varfarina, a RNI aumentou para 6,2, um nível associado ao aumento do risco de hemorragia.

Por que isso poderia ter ocorrido? Em primeiro lugar, é preciso lembrar que a varfarina é uma mistura racêmica. A varfarina-S é três a cinco vezes mais potente do que a varfarina-R, e a varfarina-S é metabolizada predominantemente pela isoforma do citocromo P450 **CYP2C9**. CYP2C9 é um gene altamente polimórfico, e os alelos variantes *CYP2C9*2* (Arg144Cys) e *CYP2C9*3* (Ile358Leu) estão associados a apenas 12 e 5%, respectivamente, do nível de atividade enzimática observado com o alelo do tipo selvagem (*CYP2C9*1*). Os pacientes que têm esses alelos variantes necessitam de doses reduzidas de varfarina para obter um efeito anticoagulante, e esses mesmos indivíduos correm maior risco de hemorragia durante o tratamento com varfarina. No entanto, essa variação farmacocinética-farmacogenética não explica a maior parte da variação na dose terapêutica da varfarina em pacientes que usam esse anticoagulante poderoso, mas que pode ser perigoso.

Fig. 52.3 Farmacocinética e farmacodinâmica da farmacogenômica. A figura mostra os principais exemplos farmacocinéticos (metabolismo do fármaco) e farmacodinâmicos (alvo do fármaco) descritos neste capítulo. São mostrados o gene afetado (*em itálico*), se há envolvimento do DNA da linhagem germinativa ou somático (por ex., tumor) e a resposta clínica observada na presença do(s) alelo(s) variante(s). *P450 2D6*, gene do citocromo P450 2D6; *TPMT*, gene da tiopurina S-metiltransferase; *ALOX5*, gene da 5-lipoxigenase; *EGFR*, gene do receptor do fator de crescimento epidérmico; 6-MP, 6-mercaptopurina.

O alvo molecular da varfarina só foi identificado em 2004. O gene que codifica esse alvo, a **subunidade 1 do complexo da vitamina K epóxido redutase**, ***VKORC1***, também foi clonado naquele ano. Quando o gene *VKORC1* foi seqüenciado em diversos pacientes, embora não tenham sido encontrados cSNP não-sinônimos, foi observada uma série de haplótipos (combinações de SNP em um único cromossomo) associados à dose de varfarina necessária. Em um estudo, pacientes com haplótipos de *VKOCR1* que estavam associados à necessidade de baixa dose receberam uma dose de manutenção média de varfarina correspondente a cerca de metade daquela necessária em indivíduos com haplótipos associados à necessidade de uma alta dose. Vários estudos subseqüentes confirmaram que o haplótipo *VKOCR1* está associado a cerca de 25 a 30% da variação na dose de manutenção de varfarina, enquanto 5 a 15% podem ser explicados pelo genótipo *CYP2C9*. Os papéis do CYP2C9 e do VKORC1 na farmacocinética e farmacodinâmica da varfarina são mostrados no esquema da Fig. 52.4. Como os genes codificadores dessas duas proteínas contribuem para a variação da resposta ao fármaco, a genotipagem de *CYP2C9* e a haplotipagem de *VKORC1* poderiam ser úteis como estratégia para determinar a dose inicial de varfarina para o Sr. H.

A varfarina é um exemplo notável de uma situação em que os dados farmacocinéticos-farmacogenéticos mostraram-se inadequados para tradução clínica, porque esses dados explicaram muito pouco sobre a variação na dose terapêutica. No entanto, quando foram determinados os polimorfismos de *CYP2C9* e os haplótipos de *VKORC1*, tornou-se possível avaliar a variação genética no metabolismo e no alvo do fármaco e ultrapassar a farmacogenética monogênica representada por NAT2, CYP2D6 e TPMT. Portanto, a varfarina representa, provavelmente de forma simplificada, o tipo de modelo farmacogenético-farmacogenômico poligênico, baseado na via, que pode tornar-se cada vez mais comum no futuro.

REAÇÕES IDIOSSINCRÁSICAS AOS FÁRMACOS

Outro modo pelo qual a variação genética poderia influenciar a farmacoterapia está relacionado às reações idiossincrásicas. Esses efeitos são diferentes dos outros exemplos descritos neste capítulo porque não são causados por diferenças no metabolismo ou nos alvos do fármaco. Ao contrário, os efeitos idiossincrásicos parecem resultar de interações entre a medicação e um aspecto único da fisiologia do paciente. Um exemplo "clássico" que ilustra esse efeito menos previsível da variação genética individual é representado pelas reações idiossincrásicas associadas à deficiência funcional da enzima **glicose 6-fosfato desidrogenase** (G6PD; ver Cap. 35). A enzima protege as hemácias contra danos oxidativos. Diversos polimorfismos causam esse distúrbio. O mais comum está relacionado a um

Fig. 52.4 Farmacocinética e farmacodinâmica da varfarina. A vitamina K é um cofator necessário para a γ-carboxilação pós-tradução de resíduos glutamato em alguns precursores do fator da coagulação (ver Cap. 22). A vitamina K é oxidada em epóxido inativo em conseqüência da reação de carboxilação. A enzima vitamina K epóxido redutase (VKORC1) converte o epóxido inativo na forma reduzida ativa da vitamina K. A varfarina atua como anticoagulante inibindo a VKORC1 e assim impedindo a regeneração da vitamina K reduzida. A S-varfarina é metabolizada em 6-hidroxivarfarina e 7-hidroxivarfarina pelo citocromo P450 2C9.

cSNP que causa substituição de um aminoácido, provocando a redução de 90 a 95% da função da enzima G6PD. Esse alelo, A^-, está presente em 10 a 20% dos africanos e parece proteger contra a malária. Outro polimorfismo inativador de G6PD é encontrado com menor freqüência em indivíduos oriundos da região do Mediterrâneo, Oriente Médio, Índia e sudeste asiático, e um terceiro polimorfismo também é encontrado no sudeste da Ásia. Vários medicamentos provocam estresse oxidativo nas hemácias como efeito não relacionado aos alvos pretendidos ou à sua depuração metabólica. Esses fármacos incluem as sulfonamidas, os antimaláricos e os analgésicos paracetamol e ibuprofeno, entre outros. Os indivíduos com deficiência de G6PD expostos a esses medicamentos podem apresentar anemia hemolítica aguda e, às vezes, grave.

Por definição, é difícil ou impossível prever os efeitos idiossincrásicos. No entanto, informações obtidas por pesquisas genômicas, proteômicas e metabolômicas podem ser úteis futuramente no desenvolvimento de ensaios farmacogenômicos de interações medicamentosas imprevistas. No momento, infelizmente, não é possível prever os efeitos idiossincrásicos.

FARMACOGENÉTICA-FARMACOGENÔMICA MODERNA

A conclusão do Projeto Genoma Humano e o aperfeiçoamento permanente do projeto HapMap indicam o caminho para os desenvolvimentos futuros em farmacogenética e farmacogenômica nessa era "pós-genômica". A aplicação de técnicas modernas de ensaios genômicos, quando associada a um foco crescente nas vias farmacocinéticas — vias que incluem genes codificadores de todas as enzimas metabolizadoras de fármacos e de transportadores que poderiam afetar a concentração final do fármaco no alvo — junto com as vias farmacodinâmicas, que incluem o alvo do fármaco e as vias de sinalização após o alvo, pode representar o futuro para esse aspecto da "medicina individualizada". Alcançar o objetivo da farmacoterapia realmente personalizada e traduzir completamente o conhecimento genômico para a prática clínica requer a aplicação clínica de tecnologias de genotipagem de alto desempenho. Muitas plataformas para genotipagem foram criadas e aperfeiçoadas, e outras novas estão sendo desenvolvidas. O *chip* do gene CYP450, mostrado como exemplo na Fig. 52.1B, já foi introduzido na prática clínica. A aplicação de informações do genótipo para selecionar pacientes responsivos, e depois tratar esses pacientes farmacologicamente com base no genótipo, requer um amplo conhecimento das correlações entre genótipo e fenótipo.

No entanto, para que a farmacoterapia seja realmente individualizada é preciso não apenas compreender a ciência da farmacogenética e da farmacogenômica e desenvolver tecnologias de ponta para detectar e analisar os dados da seqüência de DNA, mas também para traduzir o conhecimento para a clínica. Esse processo de tradução exige a participação ativa da FDA e da indústria farmacêutica, que cria praticamente todos os novos fármacos. Em 2003, a FDA publicou um Draft Guidance relativo aos dados farmacogenômicos, e este projeto foi aprovado em 2005. A FDA também iniciou uma série de audiências públicas em relação à incorporação de dados farmacogenômicos às bulas. Essas audiências começaram com os fármacos tiopurina e a TPMT e foram seguidas por audiências sobre o polimorfismo genético no *UGT1A1,* um gene que codifica uma enzima da fase II participante da biotransformação do antineoplásico irinotecano. Recentemente, houve audiências públicas sobre *CYP2C9*, *VKORC1* e varfarina.

A atenção dada à farmacogenética-farmacogenômica pela FDA vem causando impacto na indústria farmacêutica, sobretudo no contexto da infeliz sucessão de eventos que resultaram na retirada do mercado do rofecoxib (Vioxx), um inibidor da COX-2, por motivo de segurança. Não está claro se a farmacogenética teve um papel na doença cardiovascular induzida pelo Vioxx que levou à sua retirada do mercado. No entanto, é quase certo que a farmacogenética poderia contribuir para a supervisão pós-venda, não apenas para ajudar a evitar reações adversas, mas também para ajudar fármacos de "resgate" que poderiam ser benéficos para grupos de pacientes selecionados com base na variação genética na resposta ao fármaco. A última situação foi destacada recentemente quando se demonstrou que um polimorfismo do β_1-adrenoceptor influenciava a resposta ao bucindolol, um antagonista β_1-adrenérgico — tanto *in vitro* quanto em pacientes com insuficiência cardíaca. Inicialmente, esse β-antagonista fracassou em um ensaio clínico que não incluía genotipagem, provavelmente porque apenas pacientes com o genótipo do β_1-adrenoceptor do tipo selvagem tiveram a resposta clínica desejada.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

A farmacogenética e a farmacogenômica incluem o estudo das formas como a variação da seqüência de genes afeta a resposta de pacientes individuais aos medicamentos. O objetivo da farmacogenética e da farmacogenômica é maximizar a eficácia e minimizar a toxicidade, com base no conhecimento da composição genética individual. Embora muitos outros fatores além da herança influenciem diferenças na resposta dos pacientes aos fármacos, os últimos 50 anos mostraram que a genética é

um fator importante responsável pela variação na ocorrência de reações adversas ao fármaco ou na incapacidade de determinados pacientes alcançarem a resposta terapêutica desejada. A farmacogenética evoluiu durante esses 50 anos, partindo dos exemplos clássicos, como CYP2D6 e TPMT, para incluir situações mais complexas como as representadas pela farmacogenética da varfarina, associadas tanto à variação farmacocinética quanto farmacodinâmica. Essa área da ciência médica genômica também apresenta desafios únicos em sua tradução para a clínica. No entanto, não pode mais haver dúvida de que a farmacogenética será aplicada à medicina clínica com amplitude e profundidade crescentes e que, por fim, aumentará nossa capacidade de individualizar a farmacoterapia.

■ *Leituras Sugeridas*

Broder S, Venter JC. Sequencing the entire genomes of free-living organisms: the foundation of pharmacology in the new millennium. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:97–132. (*Sumário de seqüenciamento de genoma e possíveis implicações da diversidade genética para a farmacologia*.)

Drazen JM, Yandava CN, Dube L, et al. Pharmacogenetic association between *ALOX5* promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Med* 1999;22:168–171. (*Estudo original que mostrou as diferentes respostas farmacológicas em pessoas com diferentes polimorfismos do gene ALOX5*.)

Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538–549. (*Revisão que descreve a integração da genômica com a farmacogenética*.)

Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352:2285–2293. (*Descrição dos haplotipos de VKORC1, genótipos de CYP2C9 e sua relação com a dose de varfarina*.)

Wang L, Weinshilboum R. Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: insights, challenges and future directions. *Oncogene* 2006;25:1629–1638. (*Sumário dos avanços científicos de um traço farmacogenômico "clássico", com ênfase nos mecanismos que ligam o genótipo ao fenótipo*.)

Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science and translation. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006;7:223–245. (*Revisão da variação farmacogenômica, farmacodinâmica e farmacocinética, assim como os desafios na tradução desses dados científicos para a prática clínica*.)

53

Modalidades Terapêuticas Baseadas em Proteínas

Benjamin Leader e David E. Golan

Introdução
Caso
Usos das Proteínas em Medicina
Grupo I: Proteínas Terapêuticas com Atividade Enzimática ou Reguladora
Grupo II: Proteínas Terapêuticas com Especificidade de Ligação
Grupo III: Vacinas com Proteínas
Grupo IV: Proteínas para Diagnóstico
Desafios das Modalidades Terapêuticas Baseadas em Proteínas
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Mais do que qualquer outra classe de macromoléculas no corpo humano, as proteínas desempenham funções dinâmicas e diversas. As proteínas catalisam reações bioquímicas, formam receptores e canais nas membranas, proporcionam um suporte intracelular e extracelular e transportam moléculas no interior das células ou de um órgão para outro. Nesses últimos 40 anos, os cientistas não apenas decifraram o código genético — a cópia para a produção de proteínas —, como também estabeleceram a seqüência genética completa em muitos organismos, incluindo os seres humanos. Na atualidade, estima-se que existem 25.000 a 40.000 genes diferentes no genoma humano, e, com a junção (*splicing*) alternativa dos genes e a modificação pós-tradução de proteínas (por exemplo, através de clivagem, fosforilação, acilação e glicosilação), é provável que o número de proteínas funcionalmente distintas seja muito maior. Quando analisadas sob a perspectiva dos mecanismos de doença, essas estimativas representam um imenso desafio para a medicina moderna, visto que pode ocorrer doença quando qualquer uma dessas proteínas exibe mutações ou outras anormalidades ou encontra-se presente em concentrações anormalmente altas ou baixas. Entretanto, quando analisadas sob a perspectiva da terapêutica, essas estimativas representam uma enorme oportunidade para utilizar modalidades terapêuticas baseadas em proteínas no alívio da doença. No momento atual, mais de 70 proteínas ou peptídios diferentes estão aprovados para uso clínico pela U.S. Food and Drug Administration (FDA), e um número muito maior encontra-se em fase de desenvolvimento.

As modalidades terapêuticas baseadas em proteínas têm várias vantagens sobre as substâncias que consistem em pequenas moléculas (SMD, *small-molecule drugs*). Em primeiro lugar, as proteínas desempenham, com freqüência, um conjunto de funções altamente específicas e complexas, que não podem ser imitadas por compostos químicos. Em segundo lugar, como a ação das proteínas é altamente específica, os fármacos baseados em proteínas têm, com freqüência, menos possibilidade de interferir nos processos biológicos normais e causar efeitos adversos. Em terceiro lugar, como o organismo produz naturalmente muitas das proteínas que são utilizadas como formas de terapia, essas substâncias são freqüentemente bem toleradas e têm menos tendência a desencadear respostas imunes. Em quarto lugar, para doenças com mutação ou deleção de genes, as modalidades terapêuticas baseadas em proteínas podem proporcionar um tratamento de reposição efetivo, sem a necessidade de terapia gênica, que, no momento atual, não está ainda disponível para a maioria dos distúrbios genéticos. Em quinto lugar, o tempo levado para o desenvolvimento clínico e a aprovação de modalidades terapêuticas baseadas em proteínas pela FDA pode ser mais rápido que os da SMD. Um estudo publicado em 2003 mostrou que o tempo médio de desenvolvimento clínico e aprovação foi mais de 1 ano mais rápido para 33 terapias protéicas aprovadas entre 1980 e 2002, em comparação com 294 SMD aprovadas durante o mesmo período. Por fim, como as proteínas são singulares na sua forma e função, as companhias farmacêuticas conseguem obter uma proteção da patente de longo alcance para as terapias protéicas. Essas últimas duas vantagens fazem com que as proteínas sejam interessantes do ponto de vista financeiro em comparação com os compostos químicos, que freqüentemente podem ser copiados com ligeiras modificações que escapam da proteção da patente e que podem levar mais tempo para obter aprovação regulamentar.

As modernas terapias protéicas consistem em proteínas purificadas de uma ampla variedade de diferentes microrganismos e estão sendo cada vez mais produzidas por engenharia genética, utilizando a tecnologia do DNA recombinante. As proteínas não-recombinantes são purificadas a partir de sua fonte nativa, como as **enzimas pancreáticas** do pâncreas de suínos e o **inibidor da alfa-1-proteinase** do plasma humano de vários doadores. Os sistemas de produção para as proteínas recombinantes incluem bactérias, leveduras, células de insetos, células de mamíferos e animais e plantas transgênicas. O sistema de escolha pode ser determinado pelo custo da produção ou pelas

modificações da proteína (por exemplo, glicosilação, fosforilação ou clivagem proteolítica) necessárias para a sua atividade biológica. Por exemplo, as bactérias não efetuam reações de glicosilação, enquanto cada um dos outros sistemas biológicos anteriormente mencionados produz um tipo ou padrão diferente de glicosilação. Os padrões de glicosilação das proteínas exercem efeitos notáveis sobre a atividade, a meia-vida e a imunogenicidade da proteína recombinante no corpo. Por exemplo, a meia-vida da eritropoietina nativa, um fator de crescimento importante na produção de eritrócitos (ver adiante), pode ser prolongada através do aumento da glicosilação da proteína. A **darbepoietina** é um análogo da eritropoietina desenvolvido para conter dois aminoácidos adicionais, que são substratos de reações de glicosilação de extremidade amino. Quando expresso em células do ovário de hamster chinês (CHO, *Chinese hamster ovary*), o análogo é sintetizado com cinco cadeias de carboidrato N-terminais em lugar de três; essa modificação faz com que a meia-vida da darbepoietina seja três vezes mais longa que a da eritropoietina.

As proteínas produzidas pela tecnologia do DNA recombinante têm todas as vantagens das proteínas não-recombinantes, com os seguintes benefícios adicionais. Em primeiro lugar, a transcrição e a tradução do gene humano exato leva a uma maior atividade específica da proteína e a uma menor probabilidade de rejeição imunológica pelo paciente (ver o exemplo adiante da insulina bovina, em comparação com a insulina humana recombinante). Em segundo lugar, a proteína recombinante é freqüentemente produzida de modo mais eficiente e econômico e em quantidades potencialmente ilimitadas. Um exemplo notável é encontrado na modalidade terapêutica baseada em proteínas para doença de Gaucher, um distúrbio congênito crônico do metabolismo dos lipídios, causado pela deficiência da enzima beta-glicocerebrosidase. Os pacientes com essa doença apresentam, em sua maioria, hepatoesplenomegalia, aumento da pigmentação cutânea e lesões ósseas dolorosas. Embora os pacientes possam ser tratados com **beta-glicocerebrosidase** purificada a partir da placenta humana, esse tratamento exige a purificação da proteína de 50.000 placentas por paciente por ano. Essa exigência obviamente representa um limite para a quantidade de proteína purificada disponível para pacientes que apresentam essa doença. Na atualidade, dispõe-se de uma forma recombinante (embora de custo extremamente alto) de beta-glicocerebrosidase. A proteína recombinante não apenas está disponível em quantidades suficientes para tratar um número muito maior de pacientes com a doença, mas também elimina o risco de doenças transmissíveis (por exemplo, virais ou por príons) associadas à purificação da proteína derivada da placenta humana. Isso ilustra o terceiro benefício das proteínas recombinantes em comparação com as proteínas não-recombinantes, que consiste na redução da exposição a doenças animais ou humanas. Uma quarta vantagem é a de que a tecnologia recombinante permite a modificação de uma proteína para melhorar a sua função ou especificidade. Nesse caso também, a beta-glicocerebrosidase recombinante fornece um exemplo interessante. Quando essa proteína é produzida por tecnologia recombinante, a substituição do aminoácido arginina-495 pela histidina permite a adição de resíduos de manose à proteína. A manose é reconhecida pelos receptores de carboidratos endocíticos nos macrófagos e em muitos outros tipos de células, permitindo que a enzima penetre mais eficientemente nessas células e possa clivar o lipídio intracelular que se acumulou em quantidades patológicas, resultando em melhor desfecho terapêutico.

Talvez o melhor exemplo de produção e uso terapêutico das terapias protéicas seja fornecido pela história da **insulina** no tratamento do diabetes melito tipo I (DM-I) e tipo II (DM-II). Quando não tratado, o DM-I é uma doença que leva à debilidade grave e à morte, devido à falta do hormônio protéico, a insulina, que estimula as células a desempenhar diversas funções relacionadas com a homeostasia da glicose e o metabolismo intermediário. Em 1922, a insulina foi purificada pela primeira vez do pâncreas bovino e suíno e utilizada na forma de injeção diária para salvar a vida de pacientes com DM-I. Pelo menos três obstáculos impediram o uso disseminado dessa terapia protéica: (1) a disponibilidade de pâncreas animal para purificação da insulina; (2) a redução do custo da purificação da insulina a partir de pâncreas animal; e (3) o controle da reação imunológica apresentada por alguns pacientes à insulina de origem animal. Esses problemas foram resolvidos através do isolamento do gene da insulina humana, "recombinação" do gene com DNA bacteriano e manejo da *Escherichia coli* utilizando a tecnologia do DNA recombinante para expressar a insulina humana. Mediante cultura de grandes quantidades dessas bactérias, foi possível obter uma produção em grande escala de insulina humana. A insulina assim produzida era abundante, barata, de baixa imunogenicidade e livre de outras substâncias pancreáticas animais. A insulina recombinante foi a primeira terapia protéica recombinante comercialmente disponível. Foi aprovada pela US FDA em 1982 e, desde então, tem sido a principal terapia para o DM-I (e uma importante terapia para o DM-II).

Os 25 anos que se seguiram à aprovação da insulina pela FDA testemunharam uma notável expansão das proteínas no arsenal farmacológico utilizado pelos médicos no tratamento da doença. Conforme assinalado anteriormente, mais de 70 proteínas diferentes (das quais mais de 40 produzidas pela tecnologia recombinante) já estão aprovadas pela FDA para uso clínico. As modalidades terapêuticas baseadas em proteínas são e continuarão sendo fundamentais no tratamento das doenças humanas.

■ Caso

M.R. é um caixeiro viajante de 55 anos de idade que chega à emergência de um pequeno hospital rural com queixa de dor no peito esquerdo e tonteira. A dor começou de repente há 1 hora, quando estava carregando uma grande caixa. A princípio, M.R. sentiu que ia desmaiar, mas tanto a dor quanto a tonteira melhoraram com o repouso e, por fim, desapareceram por completo depois de 20 minutos. M.R. não acusa nenhum outro sintoma e não tem nenhuma história de problemas clínicos. Não toma remédios, não fuma, e seu pai faleceu inesperadamente em um acidente de carro aos 53 anos. O exame físico revela ausência de febre, freqüência cardíaca de 100 batimentos/min, pressão arterial de 150/90 mm Hg e freqüência respiratória de 16 respirações/min. O oxímetro de pulso indica 96% numa cânula nasal com fluxo de 2 litros de oxigênio por minuto. M.R. parece estar se sentindo confortável, e o restante do exame físico só é notável por uma quarta bulha cardíaca. Não há evidências de sangue oculto nas fezes. O ECG revela taquicardia sinusal sem elevação do segmento ST. A radiografia de tórax apresenta-se normal. O painel químico obtido imediatamente revela níveis normais de sódio, potássio, cloreto, bicarbonato, uréia sangüínea (BUN) e creatinina. Estão sendo aguardados os resultados dos estudos com biomarcadores cardíacos e provas de coagulação. No momento de sua chegada à emergência, M.R. recebe aspirina, metoprolol e nitroglicerina sublingual.

Por ocasião de sua internação, a troponina T de M.R. retorna a um valor de 1,34 ng/mL (normal: 0 a 0,1 ng/mL), e o paciente desenvolve uma depressão do segmento ST de 2 mm nas deri-

vações V1-V3 quando apresenta dor no peito. Nesse momento, recebe também heparina, abciximab e clopidogrel, e a dor no peito desaparece. A evolução clínica é estável durante a noite.

Todavia, no dia seguinte, M.R. apresenta uma dor subesternal constritiva e diaforese, e o ECG revela elevação do segmento ST de 4 mm nas derivações V2-V4. Como o cateterismo cardíaco não está disponível no centro cardíaco regional durante pelo menos 4 horas, M.R. recebe tenecteplase na unidade coronariana, e a aspirina, o metoprolol, a nitroglicerina, a heparina e o clopidogrel são mantidos. Esse esquema estabiliza o paciente.

Depois de uma hospitalização de 5 dias sem incidentes, M.R. é transferido ao centro cardíaco regional para a realização de cateterismo, com diagnóstico de angina instável, que evoluiu para o infarto do miocárdio com elevação do segmento ST. Os planos ambulatoriais incluem reabilitação cardíaca e tratamento com aspirina, metoprolol, enalapril, espironolactona e nitroglicerina sublingual, quando necessário.

QUESTÕES

- **1.** Através de qual mecanismo atua o abciximab?
- **2.** Como o abciximab pode aumentar a função do clopidogrel e da aspirina neste caso?
- **3.** Através de qual mecanismo atua a tenecteplase?
- **4.** De que maneira a ação da tenecteplase difere daquela da aspirina?

USO DAS PROTEÍNAS EM MEDICINA

As proteínas de fontes tanto recombinantes quanto não-recombinantes são utilizadas em uma ampla variedade de aplicações clínicas, incluindo desde alívio de enfermidades digestivas leves até correção de deficiências letais de proteínas e diagnóstico de doenças infecciosas. *A classificação dessas terapias de acordo com o seu mecanismo de ação possibilita uma apreciação dos numerosos usos terapêuticos das proteínas* (Quadro 53.1; ver também uma versão ampliada desse quadro no final do capítulo). Algumas dessas proteínas podem ser utilizadas clinicamente em mais de uma aplicação, de modo que essas proteínas podem estar incluídas em mais de uma categoria.

GRUPO I: PROTEÍNAS TERAPÊUTICAS COM ATIVIDADE ENZIMÁTICA OU REGULADORA

As proteínas incluídas nessa categoria atuam através de um paradigma clássico, em que uma proteína endógena específica encontra-se deficiente, sendo o déficit corrigido mediante tratamento com proteína exógena. As proteínas do *Grupo Ia* são utilizadas para repor determinada atividade em casos de deficiência ou de produção anormal de proteína. Essas proteínas são utilizadas em uma variedade de afecções, desde o uso de **lactase** em pacientes que carecem dessa enzima gastrintestinal até a reposição de fatores vitais da coagulação sangüínea, como o **fator VIII** e o **fator IX** em hemofílicos. Conforme assinalado anteriormente, um exemplo clássico é fornecido pela **insulina** no tratamento do diabetes. Outro exemplo importante é o tratamento da fibrose cística, o distúrbio genético letal mais comum. Nessa doença, defeitos no canal de cloreto codificado pelo gene *cftr* levam à produção de secreções anormalmente espessas, que podem impedir (entre outros efeitos) a passagem das enzimas pancreáticas do ducto pancreático para o duodeno. Essa anormalidade impede a digestão apropriada do alimento, resultando em desnutrição. Os pacientes com fibrose cística são freqüentemente tratados com uma combinação de **enzimas pancreáticas** isoladas de suínos — incluindo lipases, amilases e proteases —, que permitem a digestão de lipídios, açúcares e proteínas. Os pacientes que tiveram o pâncreas removido ou que padecem de pancreatite crônica também podem beneficiar-se desse tratamento. Outros exemplos notáveis incluem o tratamento da doença de Gaucher com **Cerezyme** ou **Ceredase**, o tratamento da mucopolissacaridose I com **laronidase**, da doença de Fabry com **agalsidase beta**, da deficiência congênita de alfa-1-antitripsina com **inibidor da alfa-1-proteinase** e da imunodeficiência combinada grave (IDCG) com **adenosina desaminase**. **Imunoglobulinas de vários doadores** são utilizadas no tratamento de pacientes com imunodeficiências primárias.

Algumas vezes, pode ser conveniente aumentar a atividade de determinada proteína plasmática que está presente em quantidades normais. As proteínas do *Grupo Ib* são administradas para aumentar a magnitude ou o tempo de atividade de determinada proteína. As proteínas recombinantes incluídas nessa categoria têm sido imensamente bem-sucedidas no tratamento de defeitos hematopoiéticos. O exemplo mais proeminente é a **eritropoietina** recombinante, um hormônio protéico secretado pelo rim, que estimula a produção dos eritrócitos na medula óssea. Em pacientes com anemia ou síndrome mielodisplásica induzida por quimioterapia, utiliza-se a eritropoietina recombinante para aumentar a produção de eritrócitos e, assim, melhorar a anemia. Em pacientes com doença renal crônica, cujos níveis de eritropoietina endógena estão abaixo do normal, administra-se a proteína recombinante para corrigir essa deficiência. A **darbepoietina alfa** é uma variante recombinante da eritropoietina, com meia-vida mais longa (ver Introdução). Os pacientes com neutropenia podem ser tratados com **fator de estimulação de colônias de granulócitos** ou **fator de estimulação de colônias de granulócitos-monócitos** (**G-CSF** ou **GM-CSF**, respectivamente), que estimulam um aumento no número de neutrófilos produzidos pela medula óssea, a fim de que esses pacientes possam combater melhor as infecções microbianas. De modo semelhante, pacientes com trombocitopenia podem ser tratados com **interleucina-11** (IL-11), que aumenta a produção de plaquetas, impedindo, assim, a ocorrência de complicações hemorrágicas.

A fertilização *in vitro* (FIV) e a imunorregulação constituem duas outras áreas ativas para a aplicação de proteínas do *Grupo Ib*. Imediatamente antes da ovulação, a adeno-hipófise produz normalmente níveis aumentados do **hormônio folículo-estimulante (FSH)**. Esses altos níveis de FSH podem ser aumentados mediante tratamento com FSH recombinante, resultando em maturação de um número aumentado de folículos e em aumento do número de ovócitos disponíveis para FIV. De forma semelhante, utiliza-se a **gonadotropina coriônica humana (hCG)** recombinante na tecnologia de reprodução assistida para promover a ruptura dos folículos, um processo que precisa ocorrer antes do transporte dos ovócitos nas tubas uterinas para fertilização. Foi desenvolvido um conjunto muito maior de proteínas terapêuticas, que são ativamente utilizadas para fins de imunorregulação. A hepatite B e a hepatite C crônicas, o sarcoma de Kaposi, o melanoma e alguns tipos de leucemia e de linfoma têm sido tratados com uma ou mais das seguintes formas de interferona: **interferona consenso (interferona alfa)**, **interferona alfa-2a**, **peginterferona alfa-2a**, **interferona alfa-2b** e **peginterferona alfa-2b**. A "peginterferona" refere-se a uma forma modificada da proteína em que o polímero polietileno glicol (PEG) é acrescentado para

QUADRO 53.1 Classificação Funcional das Modalidades Terapêuticas Baseadas em Proteínas

Grupo I: Proteínas Terapêuticas com Atividade Enzimática ou Reguladora		
Ia: Reposição de uma proteína deficiente ou anormal		
Fator VIII Fator IX Insulina Análogos da insulina (lispro, aspart, glargina) Hormônio do crescimento (GH)	Beta-glicocerebrosidase Laronidase Agalsidase beta Inibidor da alfa-1-proteinase	Enzimas pancreáticas (lipase, amilase, protease) Lactase Adenosina desaminase Imunoglobulinas misturadas
Ib: Aumento de uma via existente		
Eritropoietina Darbepoietina alfa Fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF) Fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) Interleucina-11 (IL-11) Hormônio folículo-estimulante (FSH) humano Gonadotropina coriônica humana (HCG)	Alfa-interferona tipo I Interferona alfa-2a (IFNα-2a) Peginterferona alfa-2a Interferona alfa-2b (IFNα-2b) Peginterferona alfa-2b Interferona beta-1a (rIFN-β) Interferona beta-1b (rIFN-β) IFN-gama Interleucina-2 (IL-2), fator de ativação dos timócitos epidérmico (ETAF), aldesleucina	Ativador do plasminogênio tecidual (tPA), alteplase Reteplase (muteína por deleção do ativador do plasminogênio (rPA)) Tenecteplase Fator VIIa Drotrecogina alfa (proteína C ativada) Teriparatida (paratormônio humano 1-34) Exenatida Fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) Tripsina Nesiritida
Ic: Fornecimento de uma nova função ou atividade		
Papaína Colagenase Dornase alfa, desoxirribonuclease humana I	L-asparaginase PEG-asparaginase	Lepirudina Estreptoquinase Etanercept
Grupo II: Proteínas Terapêuticas com Atividade Específica Especial		
IIa: Interferência em uma molécula ou organismo através de sua ligação, bloqueando, assim, a sua função ou utilizando-o como alvo para degradação		
Rituximab Alentuzumab Cetuximab Bevacizumab	Alefacept Efalizumab Infliximab Anacinra Muromonab-CD3 Daclizumab Basiliximab	Omalizumab Palivizumab Enfuvirtida Abciximab Soro inume ovino antidigoxina, fragmento Fab Pegvisomanto
IIb: Estimulação de uma via de sinalização		
Trastuzumab	Tositumomab	
IIc: Liberação de outros compostos ou proteínas		
Gentuzumab ozogamicina	I-131 tositumomab	
Grupo III: Vacinas de Proteínas		
IIIa: Proteção contra um agente estranho deletério		
HBsAg	OspA	
IIIb: Tratamento de doença auto-imune		
Acetato de glatirâmer (anteriormente copolímero-1) IgG Anti-Rh		
IIIc: Tratamento do câncer		
Atualmente em estudos clínicos		
Grupo IV: Proteínas para Diagnóstico		
DPPD Antígenos HIV Antígenos da hepatite C	Hormônio de liberação do hormônio de crescimento (GHRH) Secretina	Hormônio tireoestimulante (TSH) Glucagon

prolongar a absorção, diminuir a depuração renal, retardar a degradação enzimática, aumentar a meia-vida de eliminação e reduzir a imunogenicidade da interferona. A esclerose múltipla pode ser tratada com **interferona beta-1a** e **interferona beta-1b.** A **interferona gama** pode ser utilizada no tratamento da osteopetrose grave e doença granulomatosa crônica (DCG), enquanto o carcinoma de células renais metastático e o melanoma podem ser tratados com **interleucina-2**.

As proteínas do *Grupo Ib* também podem ter efeitos sobre os processos de trombose e hemostasia, salvando a vida de pacientes. A **alteplase**, um ativador do plasminogênio tecidual (tPA) recombinante, é utilizada no tratamento de coágulos sangüíneos potencialmente fatais em afecções como oclusão das artérias coronárias e embolia pulmonar. O tPA endógeno é secretado pelas células endoteliais que revestem os vasos sangüíneos. O tPA secretado cliva normalmente o plasminogênio em plasmina que, a seguir, degrada a fibrina e, portanto, lisa os coágulos à base de fibrina. Embora o tPA endógeno possa estar presente em níveis normais ou até mesmo aumentados próximo ao local de um coágulo sangüíneo, pode ser necessária a administração de quantidades relativamente grandes de tPA exógeno para degradar esses coágulos. A **reteplase**, uma forma geneticamente modificada do tPA recombinante, também é utilizada no tratamento do infarto do miocárdio com elevação do segmento ST. A **tenecteplase**, outro derivado do tPA obtido por engenharia genética, possui maior especificidade do que o tPA para ligação ao plasminogênio e, portanto, produz lise mais eficaz da fibrina nos coágulos sangüíneos. A tenecteplase foi o derivado do tPA utilizado para reabrir a artéria coronária ocluída de M.R. quando sofreu infarto do miocárdio com elevação do segmento ST no dia seguinte após a sua internação. Ao contrário do anticoagulante heparina, que poderia ter evitado a propagação do quadro existente mas que não teria sido capaz de lisar o coágulo que lá havia, o agente trombolítico tenecteplase conseguiu degradar o coágulo na artéria coronária de M.R. (ver Cap 22 e Cap. 24). O **fator** da coagulação **VIIa** em níveis suprafisiológicos pode catalisar a trombose e, portanto, interromper o sangramento potencialmente fatal em pacientes com hemofilia A ou B. Estudos recentes sugeriram que a **proteína C ativada** recombinante pode melhorar a imunorregulação e impedir reações de coagulação excessivas em pacientes com sepse grave potencialmente fatal e disfunção orgânica.

Vários outros estados mórbidos também são tratados com proteínas do *Grupo Ib*. A osteoporose grave é tratada com injeções diárias de **teriparatida (paratormônio humano 1-34** [**PTH 1-34**]), que estimula a formação óssea. O diabetes tipo II é tratado com um composto mimético da incretina recém-aprovado, a **exenatida**. A exenatida é um peptídio de 39 aminoácidos recombinante cuja seqüência se superpõe, em parte, à do peptídio glucagon-símile-1 (GLP-1). A exemplo do GLP-1, a exenatida diminui os níveis de glicose através de vários mecanismos, incluindo supressão da produção excessiva de glucagon, intensificação da resposta da insulina a uma carga de glicose, diminuição da velocidade de esvaziamento gástrico, resultando em absorção mais lenta da glicose, e diminuição do apetite. A cicatrização de úlceras cutâneas e outras feridas pode ser melhorada pelo uso do **fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF)** ou **tripsina**. A insuficiência cardíaca descompensada pode ser tratada com **nesiritida**, um peptídio natriurético tipo B recombinante que causa relaxamento do músculo liso vascular e que, portanto, permite ao coração bombear contra níveis mais baixos de resistência vascular sistêmica. Conforme ilustrado pelos exemplos anteriores, a medicina moderna não apenas identificou proteínas humanas importantes e suas funções, como também pode, hoje em dia, modificar os níveis de atividade protéica quando o corpo humano é incapaz de fazê-lo de modo ideal.

Em certas ocasiões, a atividade de determinada proteína é desejável, apesar de o corpo não expressar normalmente essa atividade. As proteínas do *Grupo Ic* contêm exemplos desse paradigma, incluindo proteínas estranhas com novas funções e proteínas endógenas que atuam em novo tempo ou local no corpo. Por exemplo, a **papaína** é uma protease purificada do mamão, *Carica papaya*. Essa proteína é utilizada terapeuticamente para degradar restos proteináceos em feridas. A **colagenase**, obtida da fermentação pelo *Clostridium histolyticum*, pode ser utilizada para digerir o colágeno na base necrótica de feridas. O desbridamento ou a remoção de tecido necrótico mediados pela protease mostra-se útil no tratamento de queimaduras, úlceras de decúbito, feridas pós-operatórias, carbúnculo e outros tipos de feridas. A **desoxirribonuclease humana I recombinante** também tem uma nova aplicação. Essa enzima recombinante, que normalmente é encontrada no interior das células humanas, pode ser utilizada para degradar o DNA que persiste sobre os neutrófilos mortos no trato respiratório de pacientes com fibrose cística. Esse DNA poderia formar tampões de muco, causando obstrução das vias respiratórias e levando ao desenvolvimento de fibrose pulmonar, bronquiectasia e pneumonias recorrentes. Assim, a tecnologia das proteínas recombinantes permitiu à medicina moderna empregar uma enzima normalmente intracelular em um ambiente extracelular.

Existem muitos outros exemplos bem-sucedidos dessa abordagem inovadora das proteínas terapêuticas. Sabe-se, há muitos anos, que certas formas de leucemia linfoblástica aguda (LLA) são incapazes de sintetizar asparagina, exigindo, portanto, a presença desse aminoácido para a sua sobrevida. A **L-asparaginase**, purificada de *E. coli,* pode ser utilizada para reduzir os níveis séricos de asparagina nesses pacientes, com conseqüente inibição do crescimento das células cancerosas. Estudos da sanguessuga medicinal, *Hirudo medicinalis*, revelaram que suas glândulas salivares produzem hirudina, um potente inibidor da trombina. O gene dessa proteína foi identificado, clonado e utilizado com tecnologia recombinante para proporcionar uma nova proteína terapêutica, a **lepirudina**, que impede a formação de coágulos em pacientes com trombocitopenia induzida pela heparina (TIH). Os médicos e os cientistas podem utilizar outros organismos para produzir proteínas capazes de degradar coágulos já formados; por exemplo, a **estreptoquinase** é uma proteína ativadora do plasminogênio produzida por estreptococos beta-hemolíticos do grupo C. O **etanercept** consiste em uma nova fusão de duas proteínas humanas, o receptor do fator de necrose tumoral (TNFr) e a região Fc do anticorpo humano IgG1. A porção TNFr da molécula liga-se ao TNF em excesso no plasma, enquanto a porção Fc da molécula é direcionada para o TNF para destruição (ver discussão adiante). Através da combinação dessas duas funções, o fármaco neutraliza os efeitos deletérios do TNF (uma citocina que estimula o aumento de atividade do sistema imune), proporcionando, assim, um tratamento efetivo para a artrite inflamatória e a psoríase.

GRUPO II: PROTEÍNAS TERAPÊUTICAS COM ESPECIFICIDADE DE LIGAÇÃO

A aprimorada especificidade de ligação dos **anticorpos monoclonais** pode ser explorada de diversas maneiras com o uso da tecnologia do DNA recombinante. Muitas proteínas do *Gru-*

po IIa, também conhecidas como **imunoadesinas**, utilizam os sítios de reconhecimento de antígenos das moléculas de imunoglobulina para orientar o sistema imune do organismo a destruir alvos moleculares ou celulares específicos. Outras imunoadesinas neutralizam as moléculas através da simples ocupação física de uma região funcionalmente importante da molécula. As imunoadesinas combinam os sítios de reconhecimento de antígenos das imunoglobulinas conhecidas com a região Fc da mesma imunoglobulina ou de uma imunoglobulina relacionada. A região Fc pode *ter uma molécula solúvel como alvo para destruição*, visto que as células do sistema imune são capazes de reconhecer a região Fc, efetuar a endocitose da molécula aderida e degradá-la química e enzimaticamente. Quando ligada a moléculas especificamente reconhecidas sobre a superfície de uma célula, a região Fc pode *direcionar a célula para a sua destruição* pelo sistema imune. A destruição celular pode ser mediada por macrófagos, por outras células imunes ou pela fixação do complemento.

O **infliximab** é uma *proteína do Grupo IIa*. A exemplo do etanercept (ver anteriormente), esse anticorpo monoclonal produzido por tecnologia recombinante liga-se ao TNF-α e é utilizado para neutralizar a ação do TNF-α em distúrbios inflamatórios, como a artrite reumatóide e a doença intestinal inflamatória. Outro exemplo do uso de uma proteína do *Grupo IIa* consiste na prevenção de infecção grave pelo vírus sincicial respiratório (RSV), que constitui uma das principais causas de admissão hospitalar para doença respiratória infantil. Os pacientes de alto risco recebem um anticorpo monoclonal produzido por tecnologia recombinante, o **palivizumab**, que se liga à proteína F do RSV, dirigindo, assim, a eliminação do vírus do corpo mediada imunologicamente. A **enfuvirtida** é um terceiro exemplo de uma *proteína do Grupo IIa*, que também é utilizada no tratamento de uma doença infecciosa importante; através de sua ligação à gp120/gp41, a proteína do envelope do HIV responsável pela fusão do vírus com células do hospedeiro, esse peptídio de 36 aminoácidos impede a alteração conformacional da gp41 necessária para a fusão viral e, por conseguinte, inibe a entrada do vírus na célula.

O campo da inibição molecular e celular mediada por anticorpos praticamente explodiu com novas aplicações no tratamento de doenças humanas. As proteínas terapêuticas do *Grupo IIa* recém-desenvolvidas são demasiado numerosas para serem descritas detalhadamente; segue-se uma lista parcial de doenças-alvo e das proteínas do *Grupo IIa* utilizadas no tratamento dessas doenças: linfoma não-Hodgkin de células B (proteína alvo CD20, **rituximab**); leucemia linfocítica crônica de células B (LLC-B) (proteína alvo CD52, **alentuzumab**); câncer colorretal (inibidores do fator de crescimento epidérmico [EGF], **cetuximab** e **bevacizumab**); psoríase (inibidor de CD2, **alefacept**, e inibidor de CD11a, **efalizumab**); artrite reumatóide (antagonista do receptor de IL-1, **anacinra**); rejeição de órgãos transplantados (inibidor de CD3, **muromonab-CD3** [OKT3]); rejeição de transplante renal (inibidores de CD25, **daclizumab** e **basiliximab**); asma alérgica sazonal (inibidor do receptor de mastócitos, **omalizumab**); isquemia cardíaca (antagonista da glicoproteína plaquetária IIb/IIIa [gpIIb/IIIa], **abciximab**); toxicidade da digoxina (inibidor da digoxina, porção Fab do **soro imune ovino antidigoxina**); e acromegalia (inibidor do receptor de hormônio do crescimento, **pegvisomanto**). O número desses tratamentos utilizados hoje em dia fornece uma indicação de que ainda serão desenvolvidas muito mais proteínas terapêuticas utilizando a notável especificidade dos anticorpos monoclonais. O abciximab foi o anticorpo monoclonal utilizado para aumentar os efeitos antiplaquetários da aspirina e do clopidogrel no tratamento do infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST de M.R. Ao impedir a ligação do fibrinogênio à gpIIb/IIIa sobre a superfície das plaquetas, o abciximab inibe efetivamente a etapa de agregação plaquetária da hemostasia primária (ver Caps. 22 e 24).

Muitos processos importantes são modulados por receptores de superfície celular, que são ativados mediante ligação de seus ligantes cognatos. Através de sua ligação a esses receptores, as proteínas do *Grupo IIb* podem ativar vias de sinalização celulares e afetar profundamente a função das células. Os desfechos incluem desde morte celular (através da indução de apoptose) e infra-regulação da divisão celular até aumento da proliferação celular. Embora tenha sido difícil provar que uma determinada proteína de ligação de alvo medeia um efeito *in vivo* através da modulação de uma via de sinalização específica, evidências *in vitro* sugerem que esse tipo de modulação constitui o mecanismo de ação de certas proteínas terapêuticas. Por exemplo, o tratamento de certos cânceres de mama, em que as células malignas expressam o receptor de superfície celular Her2/Neu, é intensificado pela adição de **trastuzumab** (um anticorpo monoclonal anti-Her2/Neu) ao esquema terapêutico. Embora o trastuzumab contenha uma região Fc, é improvável que a simples orientação do sistema imune para as células cancerosas da mama pelo trastuzumab seja suficiente para medir a destruição celular. Com efeito, muitos outros anticorpos monoclonais, com capacidades semelhantes de reconhecer as células cancerosas da mama como alvo, não conseguiram demonstrar qualquer eficácia *in vivo*. Na verdade, como foi constatado que o anticorpo anti-Her2/Neu *in vitro* induz eventos de sinalização intracelulares que controlam o crescimento das células do câncer de mama, é provável que a sinalização mediada pelo receptor seja responsável pela eficácia do trastuzumab *in vivo*. Outro exemplo pode ser encontrado no tratamento do linfoma não-Hodgkin folicular CD20-positivo. Acredita-se que o **tositumomab**, um anticorpo monoclonal dirigido contra CD20, iniba esse tipo de linfoma ao sinalizar as células cancerosas a sofrer morte celular através do processo de apoptose mediado por CD20. Embora algumas proteínas do *Grupo IIb* estejam atualmente em uso clínico, um maior número encontra-se em fase de desenvolvimento e provavelmente estará disponível em breve.

Um dos grandes desafios da terapia farmacológica consiste na liberação seletiva de SMD e de proteínas no alvo terapêutico específico. Normalmente, o organismo utiliza proteínas para efetuar o transporte especializado e a liberação de moléculas. Na atualidade, uma área ativa de pesquisa visa compreender os princípios de liberação específica de moléculas baseada em proteínas, de modo que esses princípios possam ser aplicados à farmacoterapia moderna. No momento atual, existem dois exemplos de proteínas do *Grupo IIc* que permitem a liberação de fármacos em local específico. Ambos os exemplos estão na área da terapia do câncer. O **gentuzumab ozogamicina** liga-se à região de ligação de um anticorpo monoclonal dirigido contra a CD33 com calicheamicina, uma pequena molécula quimioterápica. Com essa terapia, o composto tóxico é seletivamente liberado nas células da leucemia mielóide aguda (LMA) CD33-positivas, resultando em destruição seletiva dessas células. De forma semelhante, as células do linfoma não-Hodgkin CD20-positivas podem ser destruídas seletivamente pelo **I-131 tositumomab,** um anticorpo monoclonal dirigido contra CD20 e ligado ao isótopo radioativo do iodo I-131.

Além desses dois exemplos atuais, existem outros em fase de desenvolvimento que ilustram o rumo que deverá tomar esse campo de estudo. Por exemplo, o herpesvírus simples produz uma proteína, a VP22, que penetra nas células humanas.

A VP22 foi utilizada *in vitro* para liberar proteínas ou outros compostos no núcleo. Em uma aplicação, a VP22 foi utilizada para transferir a proteína supressora tumoral p53 em células de osteossarcoma cultivadas, que careciam do gene *p53* (e, portanto, da proteína). A reintrodução da p53 levou à apoptose das células. Acredita-se que uma terapia nova e efetiva para certas formas de câncer deverá se basear em proteínas para alvejar o gene *p53*.

Outra área desafiadora de pesquisa envolve a liberação de proteínas e outras macromoléculas no sistema nervoso central (SNC). Com a tecnologia atual disponível, essa liberação é praticamente impossível devido à barreira hematoencefálica (BHE). Entretanto, experimentos realizados em animais demonstraram que as proteínas de fusão, que combinam uma proteína terapêutica com uma proteína que naturalmente tem acesso específico através da BHE, podem permitir a liberação bem-sucedida da proteína terapêutica no SNC. Por exemplo, em experimentos realizados em animais, foi constatado que um fragmento da proteína toxina tetânica, que atravessa naturalmente a BHE, libera a enzima superóxido dismutase no SNC. Esse tipo de terapia pode ser potencialmente utilizado no tratamento de distúrbios neurológicos, como a esclerose lateral amiotrófica, em que os níveis de superóxido dismutase do SNC encontram-se baixos. Existe também uma perspectiva alentadora para o tratamento de outros distúrbios do SNC, em que os níveis de determinada proteína estão anormais.

GRUPO III: VACINAS COM PROTEÍNAS

À medida que a tecnologia do DNA recombinante estava sendo desenvolvida, grandes avanços também estavam sendo feitos na elucidação dos mecanismos moleculares que permitem ao sistema imune proteger o organismo de doenças infecciosas e do câncer. Em conseqüência, as proteínas do *Grupo III* vêm sendo aplicadas com sucesso na forma de vacinas profiláticas ou terapêuticas. Para que o ser humano desenvolva uma imunidade efetiva contra organismos estranhos ou células cancerosas, é preciso que ocorra ativação de células imunes, como as células T auxiliares. A ativação das células imunes é mediada por células apresentadoras de antígeno, que exibem em sua superfície oligopeptídios específicos derivados de proteínas encontradas em organismos estranhos ou células cancerosas. A vacinação contra determinados microrganismos, como o poliovírus ou o vírus do sarampo, tem sido efetuada mais freqüentemente pela injeção de formas mortas pelo calor ou atenuadas desses patógenos. Infelizmente, esses métodos estavam associados a certo grau de risco inevitável de infecção ou reações adversas. Através da injeção específica dos componentes protéicos imunogênicos (mas não patogênicos) apropriados de um microrganismo, espera-se que possam ser criadas vacinas que proporcionem imunidade em um indivíduo sem expô-lo aos riscos de infecção ou de reações tóxicas.

As proteínas do *Grupo IIIa* são utilizadas para proporcionar proteção contra doenças infecciosas ou toxinas. Um exemplo bem-sucedido é a **vacina da hepatite B**. Essa vacina foi criada pela produção da proteína HBsAg recombinante, uma proteína não-infecciosa do vírus da hepatite B. Quando seres humanos imunocompetentes são expostos e reexpostos a essa proteína, surge uma imunidade significativa na grande maioria dos indivíduos. De forma semelhante, a lipoproteína não-infecciosa sobre a superfície externa da *Borrelia burgdorferi* foi clonada e transformada em uma vacina para a doença de Lyme **(OspA)**.

Além de gerar proteção contra invasores estranhos, as proteínas recombinantes também podem induzir proteção contra um sistema imune hiperativo que ataca o seu próprio corpo ou "a si próprio". Uma das teorias formuladas é a de que a administração de grandes quantidades de proteína própria faz com que o sistema imune desenvolva tolerância a esta proteína, eliminando ou desativando as células que reagem contra a proteína própria. As proteínas do *Grupo IIIb* são utilizadas no tratamento de pacientes com distúrbios que se originam desse tipo de fenômeno auto-imune. Um exemplo é o uso do **acetato de glatirâmer**, um peptídio curto de quatro aminoácidos. Quando administrada a pacientes, essa proteína pode melhorar os sintomas de certas formas de esclerose múltipla, um distúrbio auto-imune que acomete o sistema nervoso. A aceitação imunológica de um feto durante a gravidez representa uma situação especial em relação ao uso de vacinas. Em certas ocasiões, uma mulher grávida pode rejeitar o feto após ter sido imunizada contra certos antígenos apresentados por um feto de uma gestação anterior. A administração da **imunoglobulina anti-Rh(D)** impede a sensibilização de uma mãe Rh-negativa por ocasião do parto de um recém-nascido Rh-positivo. Como a mulher não produz anticorpos dirigidos contra os antígenos Rh fetais, não ocorrem reações imunes e perda da gravidez em gestações subseqüentes, mesmo quando o novo feto apresenta os antígenos Rh.

As proteínas do *Grupo IIIc* provavelmente serão utilizadas como vacinas contra alguns tipos de câncer. Embora não haja, no momento atual, nenhuma vacina anticâncer recombinante aprovada pelo FDA, estudos clínicos promissores estão empregando vacinas contra o câncer específicas para determinado paciente. Por exemplo, uma vacina para o linfoma não-Hodgkin de células B utiliza plantas de tabaco transgênicas (*Nicotiana benthamiana*). Cada paciente com esse tipo de linfoma apresenta uma proliferação maligna de uma célula B produtora de anticorpos que exibe um anticorpo peculiar sobre a sua superfície. Através de subclonagem da região idiotípica desse anticorpo específico de tumor e expressão da região de modo recombinante em plantas de tabaco, obtém-se a produção de um antígeno específico do tumor, que pode ser utilizado para vacinar um paciente. (Essa situação é um tanto irônica, visto que o sistema imune está sendo vacinado para proteger o organismo contra um câncer produtor de anticorpo.) Esse processo leva apenas 6 a 8 semanas do momento da biópsia do linfoma até a obtenção de uma vacina específica para o paciente. Quando os genomas dos microrganismos infecciosos e a natureza das doenças auto-imunes e do câncer forem elucidados de modo mais pormenorizado, não há dúvida de que serão desenvolvidas mais proteínas recombinantes para uso como vacinas.

GRUPO IV: PROTEÍNAS PARA DIAGNÓSTICO

Embora as proteínas do *Grupo IV* não sejam utilizadas no tratamento de doenças, as proteínas purificadas e recombinantes empregadas para diagnóstico clínico devem ser mencionadas aqui pelo seu inestimável valor no processo de tomada de decisão que precede o tratamento e o manejo de muitas doenças. Um exemplo clássico é o teste com **derivado protéico purificado (PPD)**, que determina se o indivíduo foi exposto a antígenos do *Mycobacterium tuberculosis*. Nesse teste, um componente protéico não-infeccioso do microrganismo é injetado por via subcutânea em um indivíduo imunocompetente. A observação de uma reação imune ativa é interpretada como evidência de que o paciente foi anteriormente infectado pelo *M. tuberculosis* ou exposto aos antígenos desse microrganismo. Outro exemplo importante de proteínas para diagnóstico envolve os **antígenos do vírus da imunodeficiência humana**

(HIV) naturais e recombinantes, que constituem os componentes essenciais de testes de triagem (imunoensaio enzimático) e confirmatórios (*western blot*) comuns para a infecção pelo HIV. Nesses testes, os antígenos servem de “chamariz” para anticorpos específicos contra os produtos dos genes *gag*, *pol* e *env* do HIV que foram produzidos durante a infecção. Versões orais dos testes para HIV também tornaram-se disponíveis. A infecção pelo vírus da hepatite C é diagnosticada com o uso de **antígenos da hepatite C** recombinantes para detectar a presença de anticorpos dirigidos contra esse vírus no soro de pacientes potencialmente infectados.

Outro exemplo que ilustra o uso de proteínas para diagnóstico é fornecido pelo **hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH)** recombinante. Essa proteína estimula as células somatotrópicas da adeno-hipófise a secretar o hormônio do crescimento. Quando utilizado para diagnóstico, o GHRH pode ajudar a determinar se a secreção hipofisária de hormônio do crescimento encontra-se deficiente em pacientes com sinais clínicos de deficiência do hormônio do crescimento. De forma semelhante, a proteína humana recombinante **secretina** é utilizada para estimular as secreções pancreáticas e a liberação de gastrina, auxiliando, dessa maneira, no diagnóstico de disfunção pancreática exócrina ou gastrinoma. Em pacientes com história de câncer da tireóide, o **hormônio tireoestimulante (TSH)** recombinante constitui um importante componente dos métodos de vigilância utilizados para a detecção de células residuais de câncer da tireóide. Antes do advento do TSH recombinante, os pacientes com história de câncer da tireóide precisavam interromper a sua reposição de hormônio tireoidiano para desenvolver um estado hipotireóideo ao qual a adeno-hipófise responderia através da liberação de TSH endógeno. A seguir, as células cancerosas estimuladas pelo TSH podiam ser detectadas pela captação de iodo radioativo. Infelizmente, esse método exigia que os pacientes sofressem as conseqüências adversas do hipotireoidismo. A disponibilidade do TSH recombinante, em lugar do hormônio endógeno, não apenas permite que os pacientes continuem a reposição de hormônio tireoidiano, como também resulta em melhor detecção de células residuais do câncer da tireóide. Por fim, o **glucagon** recombinante pode ser utilizado para diminuir a motilidade gástrica, permitindo a realização de exames radiológicos de maior resolução do trato gastrintestinal.

DESAFIOS DAS MODALIDADES TERAPÊUTICAS BASEADAS EM PROTEÍNAS

Numerosas proteínas são utilizadas terapeuticamente na medicina clínica. Entretanto, os fracassos associados a essas proteínas de uso terapêutico têm sido muito maiores do que os casos de sucesso. A produção de proteínas biologicamente ativas pode ser difícil por diversas razões. A liberação do fármaco (*farmacocinética*) representa um dos maiores desafios para o tratamento bem-sucedido com proteínas. As proteínas são grandes moléculas com propriedades tanto hidrofílicas quanto hidrofóbicas, que podem dificultar a sua entrada nas células e em outros compartimentos do corpo. A solubilidade, a via de administração e a distribuição das proteínas constituem fatores que podem dificultar a aplicação bem-sucedida de proteínas como modalidade terapêutica. A estabilidade da proteína no interior do corpo representa outra questão farmacocinética importante. A meia-vida de uma proteína terapêutica pode ser drasticamente afetada por proteases, substâncias químicas modificadoras de proteínas ou outros mecanismos de depuração.

Uma questão farmacocinética especial é a de que o organismo pode desencadear uma *resposta imune* contra a proteína terapêutica. Em alguns casos, essa resposta imune pode neutralizar a proteína e até mesmo causar uma reação prejudicial no paciente. Podem ocorrer respostas imunes contra proteínas terapêuticas do *Grupo Ia* utilizadas para repor um fator ausente desde o nascimento; por exemplo, pode-se verificar o desenvolvimento de anticorpos antifator VIII (“inibitórios”) em pacientes com hemofilia A grave que são tratados com **fator VIII humano recombinante**. Entretanto, com mais freqüência, as respostas imunes são desencadeadas contra proteínas de origem não-humana. Até recentemente, a aplicação clínica disseminada de anticorpos monoclonais tem sido limitada pela rápida indução de respostas imunes contra essa classe de proteínas terapêuticas. Com o advento de métodos para o desenvolvimento de anticorpos “humanizados”, em que partes do anticorpo que não são críticas para a especificidade de ligação do antígeno são substituídas por seqüências de imunoglobulinas humanas, que conferem estabilidade e atividade biológica da proteína, mas que não provocam uma resposta “antianticorpo”, essa limitação foi superada, pelo menos em alguns casos.

Para que uma proteína seja fisiologicamente ativa, são freqüentemente necessárias modificações pós-tradução, como glicosilação, fosforilação e clivagem proteolítica. Essas exigências podem determinar o uso de tipos específicos de células que serão capazes de expressar e de modificar apropriadamente a proteína recombinante. Além disso, as proteínas recombinantes devem ser sintetizadas em um tipo de célula obtido por engenharia genética para *produção em grande escala*. O sistema hospedeiro deve produzir não apenas a proteína biologicamente ativa, como também uma quantidade suficiente desta proteína para atender às demandas clínicas. O sistema deve permitir a purificação e o armazenamento da proteína em uma forma terapeuticamente ativa por extensos períodos. A estabilidade, o dobramento e a tendência da proteína a sofrer agregação podem ser muito diferentes nos sistemas de produção e armazenamento em grande escala do que nos sistemas de pequena escala utilizados na produção da proteína para testes em animais e estudos clínicos. Algumas autoridades propuseram a manipulação de sistemas de hospedeiros que co-expressam uma proteína chaperona ou foldase com a proteína terapêutica de interesse; todavia, essas abordagens tiveram sucesso limitado. Outras soluções possíveis podem incluir o desenvolvimento de sistemas em que cascatas inteiras dos genes envolvidos no dobramento da proteína são induzidas com a proteína terapêutica; o que motivou esse trabalho foi a observação de que os plasmócitos utilizam essas cascatas de genes para produzir grandes quantidades de anticorpos monoclonais. Embora a cultura de bactérias e leveduras seja geralmente considerada fácil, a cultura de determinados tipos de células de mamíferos pode ser mais difícil e de maior custo. Outros métodos de produção podem ser vantajosos, como animais e plantas manipulados geneticamente. Vacas, cabras e ovelhas transgênicas foram manipuladas para secretar proteína em seu leite, e, no futuro, há previsão de galinhas transgênicas capazes de pôr ovos repletos de proteína recombinante. As plantas transgênicas podem produzir com baixo custo enormes quantidades de proteína sem desperdícios ou biorreatores, e as batatas podem ser manipuladas para expressar proteínas recombinantes e, portanto, produzir vacinas comestíveis. Por fim, sistemas de cultura da ordem de microlitros podem ser capazes de prever o sucesso de sistemas de culturas em grande escala e, portanto, proporcionar uma

considerável economia em termos de custo no investimento de sistemas que terão mais probabilidade de êxito.

Outro desafio importante é o fato de que os *custos* envolvidos no desenvolvimento de proteínas terapêuticas podem ser proibitivos. Como as modalidades terapêuticas baseadas em proteínas são desenvolvidas, em sua maior parte, por companhias que devem permanecer financeiramente isentas de dívidas, o custo freqüentemente pode representar o problema mais crucial. Por exemplo, a substituição da purificação trabalhosa de proteína derivada da placenta pela metodologia recombinante permitiu a produção de beta-glicocerebrosidase em quantidades suficientes para o tratamento da doença de Gaucher em muitos pacientes. Mesmo assim, o custo da proteína recombinante pode atingir centenas de milhares de dólares por paciente por ano, impedindo que alguns pacientes recebam o tratamento necessário.

O exemplo da doença de Gaucher ressalta um desafio final e significativo associado às proteínas terapêuticas: a *ética*. A possibilidade de tratamentos dispendiosos para populações pequenas de pacientes gravemente enfermos (como os pacientes com doença de Gaucher) impõe um sério dilema para a saúde em termos de distribuição dos recursos financeiros. Além disso, a definição precisa de enfermidade ou doença pode ser contestada neste momento, visto que as proteínas terapêuticas podem "melhorar" condições anteriormente consideradas como variantes do normal. Por exemplo, a definição de baixa estatura pode começar a mudar com a possibilidade de utilizar o hormônio do crescimento para aumentar a estatura de uma criança.

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

A medicina moderna depara-se com o momento crítico de uma farmacologia totalmente nova. Pela primeira vez na história, os médicos procuram manejar a doença em nível da informação genética e protéica subjacente a todos os processos biológicos. As modalidades terapêuticas baseadas em proteínas estão desempenhando um papel cada vez mais importante no tratamento farmacológico das doenças. O potencial de novas terapias é praticamente ilimitado, tendo em vista os milhares de proteínas produzidas pelo corpo humano e os muitos milhares de proteínas produzidas por outros organismos. O sucesso inicial da produção de insulina recombinante na década de 1970 criou uma atmosfera de entusiasmo e esperança que, infelizmente, foi seguida de um período de decepção quando as tentativas de produção de vacinas, os anticorpos monoclonais não-humanizados e os estudos clínicos de câncer na década de 1980 não tiveram, em sua maior parte, sucesso. Apesar desses contratempos, houve, recentemente, bastante progresso. Os novos meios de produção estão modificando a escala, os custos e até mesmo a via de administração das proteínas recombinantes terapêuticas, e o grande número de proteínas terapêuticas em uso clínico atual e em estudos clínicos de fase III atesta a promessa dessa tecnologia.

É provável que novas modalidades terapêuticas baseadas em proteínas em breve estarão disponíveis para muitos tipos de câncer, distúrbios auto-imunes, doenças neurológicas, rejeição de enxerto, doenças microbianas e regulação vascular e hematológica. Com efeito, as proteínas humanas recombinantes constituem, no momento atual, a maioria dos medicamentos desenvolvidos por biotecnologia aprovados pela FDA, que incluem anticorpos monoclonais, interferonas naturais, vacinas, hormônios, enzimas naturais modificadas e várias terapias celulares. Ficou evidente que as proteínas recombinantes não apenas proporcionam tratamentos alternativos para determinadas doenças, como também podem ser utilizadas em combinação com substâncias que consistem em pequenas moléculas, proporcionando um benefício aditivo ou sinérgico. O tratamento do câncer de cólon EGFR-positivo ilustra esse aspecto: a terapia de combinação com uma SMD, a **irinotecana**, que impede o reparo do DNA através da inibição da DNA topoisomerase, e o anticorpo monoclonal recombinante, o **cetuximab**, que se liga ao domínio extracelular do EGFR, inibindo-o, resulta em aumento da sobrevida de pacientes com câncer colorretal. O sinergismo terapêutico entre a irinotecana e o cetuximab pode ser devido ao fato de que ambas as substâncias inibem a mesma via de sinalização do EGFR: uma substância (cetuximab) inibe a iniciação da via, enquanto a outra substância (irinotecana) inibe um alvo distalmente na via. Embora o sucesso de qualquer proteína terapêutica dependa de seus perfis farmacodinâmico, farmacocinético e de segurança, é possível prever com toda confiança que as proteínas terapêuticas irão, em breve, desempenhar um papel cada vez maior.

A terapia gênica é uma promessa não concretizada. A noção de que as doenças de base genética poderiam ser tratadas diretamente pela transferência de material genético em células, tecidos e órgãos doentes é muito interessante, e já foram planejadas com sucesso muitas dessas "ogivas" de terapia gênica. Entretanto, surgiram problemas significativos na liberação eficiente do material genético, sem provocar efeitos adversos graves. Por exemplo, diversas crianças com uma forma potencialmente fatal de imunodeficiência combinada grave ligada ao X (IDCG-X1) desenvolveram leucemia aguda em conseqüência da terapia gênica utilizando um vetor retroviral integrado em um oncogene de leucemia ou próximo a ele, e um voluntário sadio faleceu em um estudo clínico de fase I destinado a testar a segurança de um vetor adenoviral recombinante manipulado. Ainda não existe nenhuma terapia gênica aprovada pela FDA para uso clínico, embora se espere que muitas dessas terapias serão desenvolvidas no futuro, à medida que cientistas e médicos solucionarem as questões de segurança associadas às modalidades de liberação de genes atualmente disponíveis. Os leitores interessados devem consultar o artigo de revisão por Verma e Weitzman, citado adiante.

■ *Leituras Sugeridas*

Banting FG, Best CH, Collip JB, et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *Can Med Assoc J* 1922;12:141–146. (*Descrição do tratamento do diabetes melito por um extrato de origem pancreática — que mais tarde se constatou ser a insulina.*)

Gross ML. Ethics, policy, and rare genetic disorders: the case of Gaucher disease in Israel. *Theor Med Bioeth* 2002;23(2):151–170. (*Discussão da interface ética e custos na utilização de terapêutica protéica para salvar vidas de portadores de transtornos genéticos.*)

Hodi FS, Dranoff G. Combinatorial cancer immunotherapy. *Adv Immunol* 2006;90:341–368. (*Revisão da pesquisa clínica e pré-clínica atual do uso de vacinas contra o câncer, anticorpos monoclonais, citocinas recombinantes e infusões de células na politerapia do câncer.*)

Leader B, Golan DE. Recombinant and non-recombinant protein therapies in medicine. *Nat Rev Drug Discov*, 2007. In press. (*Revisão com numerosas referências a partir da qual foi escrito este capítulo.*)

Mahmood I, Green MD. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in the development of therapeutic proteins. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:331–347. (*Revisão dos desafios farmacocinéticos e farmacodinâmicos na elaboração de proteínas com fins terapêuticos.*)

Verma IM, Weitzman MD. Gene therapy: twenty-first century medicine. *Annu Rev Biochem* 2005;74:711–738. (*Revisão dos desafios e das oportunidades para a terapia gênica.*)

Weiner LM. Fully human therapeutic monoclonal antibodies. *J Immunother* 2006;29:1–9. (*Revisão dos métodos de criação de anticorpos monoclonais quiméricos e humanizados.*)

QUADRO 53.1 Classificação Funcional das Modalidades Terapêuticas Baseadas em Proteínas

CATEGORIA (r, RECOMBINANTE; n, NÃO-RECOMBINANTE)	PROTEÍNA	NOME COMERCIAL	FUNÇÃO	EXEMPLOS DE USO CLÍNICO
Grupo I: Proteínas Terapêuticas com Atividade Enzimática ou Reguladora				
Ia: Reposição de uma proteína deficiente ou anormal				
Hemofilia (deficiência de fatores da coagulação)				
rIa	Fator VIII	Bioclate, Helixate, Kogenate, Recombinate, ReFacto	Fator da coagulação	Hemofilia A
rIa	Fator IX	BeneFix	Fator da coagulação	Hemofilia B
Distúrbios endócrinos (deficiências hormonais)				
rIa, rIb	Insulina	Humulin, Novolin	Regula a glicemia, desvia o potássio para o interior das células	Diabetes melito, cetoacidose diabética, hipercalemia
rIa, rIb	Insulina lispro	Humalog	Análogo da insulina com início mais rápido de ação e duração de ação mais curta	Diabetes melito
rIa, rIb	Insulina aspart	NovoLog	Análogo da insulina com início mais rápido de ação e duração de ação mais curta	Diabetes melito
rIa, rIb	Insulina glargina	Lantus	Análogo da insulina com início mais lento de ação e duração de ação mais longa	Diabetes melito
rIa, rIb	Hormônio do crescimento (GH)	Genotropin, Humatrope, NorIVitropin, Nutropin, Protropin, Saizen, Serostim	Efetor anabólico e anticatabólico	Parada do crescimento devido à deficiência de GH ou insuficiência renal crônica, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Turner, debilitação ou caquexia da AIDS com terapia antiviral
Distúrbios de armazenamento lisossômico (deficiências de enzimas metabólicas)				
rIa	Beta-glicocerebrosidase	Cerezyme	Hidrolisa o glicocerebrosídio a glicose e ceramida	Doença de Gaucher
nIa	Beta-glicocerebrosidase	Ceredase	Hidrolisa o glicocerebrosídio a glicose e ceramida; purificada de placentas humanas misturadas	Doença de Gaucher
rIa	Laronidase	Aldurazyme	A alfa-L-iduronidase é uma enzima que digere os glicosaminoglicanos (GAGs) endógenos no interior dos lisossomos, impedindo, assim, o acúmulo de GAGs que poderiam causar disfunção celular, tecidual e orgânica	Formas de Hurler e Hurler-Scheie de mucopolissacaridose I (MPS-I)
Distúrbios do trato pulmonar e trato gastrintestinal				
rIa	Agalsidase beta (α-galactosidase A humana)	Fabrazyme	Enzima que hidrolisa a globotriaosilceramida (GL-3) e outros glicoesfingolipídios, reduzindo o depósito desses lipídios no endotélio capilar do rim e de outros tipos de células	Doença de Fabry; impede o acúmulo de lipídios que pode resultar em complicações renais e cardiovasculares

nIa	Inibidor da alfa-1-proteinase	Prolastin, Aralast	Inibe a destruição do tecido pulmonar mediada pela elastase; purificada a partir de plasma humano misturado	Deficiência congênita de alfa-1-antitripsina
nIa	Enzimas pancreáticas (lipase, amilase, protease)	Arco-Lase, Cotazym, Pancrease, Viokase, Creon, Zymase, Donnazyme	Digere o alimento (proteínas, gorduras e carboidratos); purificadas de suínos	Fibrose cística, pancreatite crônica, insuficiência pancreática, após cirurgia de derivação gástrica de Billroth II, obstrução do ducto pancreático, esteatorréia, má digestão, gases, distensão
nIa	Lactase	Lactaid	Digere a lactose; purificada do fungo *Aspergillus oryzae*	Gases, distensão, cólicas, diarréia devido à incapacidade de digerir a lactose
Imunodeficiências				
nIa	Adenosina desaminase	Adagen (pegademase bovina, PEG-ADA)	Metaboliza a adenosina, impedindo o seu acúmulo; purificada de vacas	Doença por imunodeficiência combinada grave (IDCG), devido à deficiência de adenosina desaminase (ADA)
nIa	Imunoglobulinas misturadas	Octagam	Preparação de imunoglobulina intravenosa	Imunodeficiências primárias
Ib: Aumento de uma via existente				
Hematopoiese				
rIb	Eritropoietina	Epogen, Procrit	Estimula a eritropoiese	Anemia de doenças crônicas, mielodisplasia, anemia devido à insuficiência renal ou quimioterapia, preparação pré-operatória
rIb	Darbepoietina alfa	Aranesp	Eritropoietina modificada com meia-vida mais longa; estimula a produção de eritrócitos na medula óssea	Tratamento da anemia em pacientes com insuficiência renal crônica e falência renal crônica (+/– diálise)
rIb	Fator de estimulação de colônias de granulócitos (G-CSF)	Filgrastim	Estimula a proliferação, a diferenciação e a migração dos neutrófilos	Neutropenia na AIDS ou pós-quimioterapia ou transplante de medula óssea, neutropenia crônica grave
rIb	Fator de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF)	Leukine, Sargramostim	Estimula a proliferação e a diferenciação dos neutrófilos, eosinófilos e monócitos	Leucopenia, reconstituição mielóide após transplante de medula óssea, HIV/AIDS
rIb	Interleucina-11 (IL-11)	Neumega Oprelvekin	Estimula a megacariocitopoiese e a trombopoiese	Prevenção da trombocitopenia grave, particularmente após quimioterapia mielossupressiva
Fertilidade				
rIb	Hormônio folículo-estimulante (FSH) humano	Gonal-F/Follistim	Aumenta a ovulação	Tecnologia de reprodução assistida para infertilidade
rIb	Gonadotropina coriônica humana (HCG)	Ovidrel	Estimula a ruptura do folículo ovariano e a ovulação	Tecnologia de reprodução assistida para infertilidade

(*Continua*)

QUADRO 53.1 Classificação Funcional das Modalidades Terapêuticas Baseadas em Proteínas (*Continuação*)

CATEGORIA (r, RECOMBINANTE; n, NÃO-RECOMBINANTE)	PROTEÍNA	NOME COMERCIAL	FUNÇÃO	EXEMPLOS DE USO CLÍNICO
Imunorregulação				
rIb	Alfa-interferona tipo I, interferona alfacon-I, interferona consenso	Infergen	Desconhecida, imunorreguladora	Infecção crônica pelo vírus da hepatite C
rIb	Interferona alfa-2a (IFNα-2a)	Roferon-A	Desconhecida, imunorreguladora	Leucemia de células pilosas, leucemia mielógena crônica, sarcoma de Kaposi, infecção crônica pelo vírus da hepatite C
rIb	Peginterferona alfa-2a	Pegasys	Desconhecida, imunorreguladora	Adultos com hepatite C crônica que apresentam hepatopatia compensada e que não foram anteriormente tratados com interferona alfa; utilizada isoladamente ou em combinação com ribavirina (Copegus)
rIb	Interferona alfa-2b (IFNα-2b)	Intron A	Desconhecida, imunorreguladora	Hepatite B, melanoma, sarcoma de Kaposi, linfoma folicular, leucemia de células pilosas, condiloma acuminado, hepatite C
rIb	Peginterferona alfa-2b	PEG-Intron	Interferona alfa-2b recombinante conjugada com polietileno glicol (PEG) para aumentar a meia-vida	Adultos com hepatite C crônica que apresentam hepatopatia compensada e que não foram anteriormente tratados com interferona alfa
rIb	Interferona beta-1a (rIFN-β)	Avonex, Rebif	Desconhecida, antiviral e imunorreguladora	Esclerose múltipla
rIb	Interferona beta-1b (rIFN-β)	Betaseron	Desconhecida, antiviral e imunorreguladora	Esclerose múltipla
rIb	IFN-gama, interferona gama-1b	Actimmune	Aumenta a resposta inflamatória e antimicrobiana	Doença granulomatosa crônica (DGC), osteopetrose grave
rIb	Interleucina-2 (IL-2), fator de ativação dos timócitos da epiderme (ETAF), aldesleucina	Proleukin	Estimula as células T e B, as células *natural killer* e as células *killer* ativadas por linfocinas (LAK)	Câncer renal metastático, melanoma
Hemostasia e trombose				
rIb	Ativador do plasminogênio tecidual (tPA), alteplase	Activase	Promove a fibrinólise através de sua ligação à fibrina e conversão do plasminogênio em plasmina	Embolia pulmonar, infarto do miocárdio, oclusão de dispositivos de acesso venoso central
rIb	Reteplase (muteína de deleção do ativador do plasminogênio (rPA))	Retavase	Contém os domínios *kringle*-2 não glicosilado e protease do tPA humano; funciona de modo semelhante ao tPA	Manejo do infarto agudo do miocárdio, melhora da função ventricular

rIc, rIb	Tenecteplase	TNKase	Ativador do plasminogênio tecidual com maior especificidade para a conversão do plasminogênio; apresenta substituições de aminoácidos de Asp por Thr103, Gln por Asp 117 e Ala para os aminoácidos 296-299; promove a fibrinólise através da ligação da fibrina e conversão do plasminogênio em plasmina	Infarto agudo do miocárdio
rIb	Fator VIIa	NovoSeven	Pró-trombótico (fator VII ativado; dá início à cascata da coagulação)	Hemorragia em pacientes com hemofilia A ou B e inibidores do fator VIII ou do fator IX
rIb	Drotrecogina alfa (proteína C ativada)	Xigris	Antitrombótico (inibe os fatores da coagulação Va e VIIIa), antiinflamatório	Sepse grave com alto risco de morte
Outras				
rIb	Teriparatida (paratormônio 1-34 humano)	Forteo	Aumenta acentuadamente a formação óssea; administrada na forma de injeção uma vez ao dia	Osteoporose grave
rIb, rIc	Exenatida	Byetta	Substância mimética da incretina com ações semelhantes ao peptídio glucagon-símile 1 (GLP-1); aumenta a secreção de insulina dependente de glicose, suprime a secreção de glucagon, retarda o esvaziamento gástrico e diminui o apetite	Diabetes tipo 2 resistente ao tratamento com metformina e sulfoniluréia
rIb	Fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), becaplermina	Regranex	Promove a cicatrização de feridas, aumentando a formação de tecido de granulação e a proliferação e diferenciação dos fibroblastos	Adjuvante do desbridamento para úlceras diabéticas
nIb	Tripsina	Granulex	Proteólise	Úlcera de decúbito, úlcera varicosa, desbridamento de escaras, deiscência de ferida, queimadura solar
rIb	Nesiritida	Natrecor	Peptídio natriurético tipo B recombinante	Insuficiência cardíaca congestiva descompensada aguda
Ic: Proporcionam uma nova função ou atividade				
nIc	Papaína	Accuzyme, Panafil	Protease do mamão, *Carica papaya*	Desbridamento de tecido necrótico ou liquefação da descamação em lesões agudas e crônicas, como úlceras de decúbito, úlceras varicosas e diabéticas, queimaduras, feridas pós-operatórias, feridas de cisto pilonidal, carbúnculos e outras feridas
nIc	Colagenase	Collagenase, Santyl	Colagenase obtida da fermentação por *Clostridium histolyticum;* digere o colágeno na base necrótica de feridas	Desbridamento de úlceras dérmicas crônicas e áreas com graves queimaduras
rIc	Dornase alfa, desoxirribonuclease humana I	Pulmozyme	Degrada o DNA em secreções pulmonares purulentas	Fibrose cística; diminui as infecções do trato respiratório em pacientes selecionados com CVF superior a 40% do previsto

(*Continua*)

QUADRO 53.1 Classificação Funcional das Modalidades Terapêuticas Baseadas em Proteínas (*Continuação*)

CATEGORIA (r, RECOMBINANTE; n, NÃO-RECOMBINANTE)	PROTEÍNA	NOME COMERCIAL	FUNÇÃO	EXEMPLOS DE USO CLÍNICO
nIc	L-asparaginase	ELSPAR	Proporciona uma atividade de asparaginase exógena, removendo a asparagina disponível do soro; purificada de *E. coli*	Leucemia linfocítica aguda (LLA), que requer asparagina exógena para proliferação
nIc	PEG-asparaginase	Oncaspar	Proporciona atividade de asparaginase exógena, removendo a asparagina disponível do soro; purificada de *E. coli*	Leucemia linfocítica aguda (LLA), que requer asparagina exógena para proliferação
rIc	Lepirudina	Refludan	Hirudina recombinante, um inibidor da trombina da glândula salivar da sanguessuga medicinal *Hirudo medicinalis*	Trombocitopenia induzida por heparina (TIH)
nIc	Estreptoquinase	Streptase	Converte o plasminogênio em plasmina; produzida por estreptococos beta-hemolíticos do grupo C	Infarto do miocárdio transmural em evolução agudo, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, trombose ou embolia arterial, oclusão de cânula arteriovenosa
rIc	Etanercept	Enbrel	Proteína de fusão dimérica entre o receptor do fator de necrose tumoral solúvel recombinante (TNFr) e a porção Fc da IgG1 humana	Artrite reumatóide (AR) ativa moderada a grave após fracasso de outros tratamentos, AR juvenil poliarticular ativa moderada a grave
Grupo II: Proteínas Terapêuticas com Especificidade de Ligação				
IIa: Interferência em uma molécula ou organismo através de sua ligação, bloqueando, assim, a sua função ou direcionando-a para degradação				
Câncer				
rIIa	Rituximab	Rituxan	Anticorpo monoclonal (mAb) quimérico (humano/murino) que se liga a CD20, uma proteína transmembrana encontrada em mais de 90% dos linfomas não-Hodgkin de células B	Tratamento do linfoma não-Hodgkin de célula B CD20-positiva de baixo grau ou folicular, recidivante ou refratário
rIIa	Alentuzumab	Campath	Anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o antígeno CD52 nas células T e B	Leucemia linfocítica crônica de células B (LLC-B) em pacientes que foram tratados com agentes alquilantes e que não responderam ao tratamento com fludarabina
rIIa	Cetuximab	Erbitux	mAb que se liga ao receptor do fator de crescimento da epiderme (EGFR)	Câncer colorretal
rIIa	Bevacizumab	Avastin	mAb que se liga ao receptor do fator de crescimento da epiderme (EGFR)	Câncer colorretal
Imunorregulação				
rIIa	Alefacept	Amevive	mAb que se liga à CD2 sobre a superfície dos linfócitos e inibe a interação com o antígeno 3 associado à função dos leucócitos (LFA-3); essa associação é importante para a ativação dos linfócitos T na psoríase	Adultos com psoríase em placas crônica moderada a grave, que são candidatos ao tratamento sistêmico ou fototerapia

rIIa	Efalizumab	Raptiva	Anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra CD11a	Adultos com psoríase em placas crônica moderada a grave, que são candidatos ao tratamento sistêmico
rIIa	Infliximab	Remicade	Anticorpo monoclonal que se liga ao TNF-α e o neutraliza, impedindo a indução de citocinas pró-inflamatórias, alterações na permeabilidade das células endoteliais, ativação dos eosinófilos e neutrófilos, indução de reagentes da fase aguda e elaboração de enzimas por sinoviócitos e/ou condrócitos	Artrite reumatóide, doença de Crohn
rIIa	Anacinra	Kineret, Antril, Synergen	Antagonista do receptor de interleucina-1 recombinante	Artrite reumatóide ativa moderada a grave em adultos que não responderam a um ou mais fármacos anti-reumáticos modificadores da doença
Transplante				
rIIa	Muromonab-CD3	Orthoclone/OKT3	Anticorpo monoclonal que se liga à CD3 e bloqueia a função das células T	Rejeição aguda de aloenxerto renal ou rejeição de aloenxerto cardíaco ou hepático resistente aos esteróides
rIIa	Daclizumab	Zenapaz	mAG IgG1 humanizado, que bloqueia a resposta imune celular na rejeição de enxerto através de sua ligação à cadeia alfa de CD25 (receptor de IL-2), inibindo, assim, a ativação dos linfócitos mediada pela IL-2	Profilaxia contra a rejeição aguda de aloenxerto em pacientes submetidos a transplantes renais
rIIa	Basiliximab	Simulect	IgG1 quimérica (humana/murina) que bloqueia a resposta imune celular na rejeição de enxertos através de sua ligação à cadeia alfa da CD25 (receptor de IL-2), inibindo, assim, a ativação dos linfócitos mediada por IL-2	Profilaxia contra a rejeição de enxerto em pacientes submetidos a transplante renal recebendo um esquema imunossupressor, incluindo ciclosporina e corticosteróides
Distúrbios pulmonares				
rIIa	Omalizumab	Xolair	Anticorpo monoclonal IgG que inibe a ligação da IgE ao receptor de IgE de alta afinidade sobre os mastócitos e os basófilos, diminuindo a ativação dessas células e a liberação de mediadores inflamatórios	Adultos e adolescentes (no mínimo, 12 anos de idade) com asma persistente moderada a grave, que apresentam teste cutâneo positivo ou reatividade *in vitro* a um aero-alérgeno perene, e cujos sintomas são inadequadamente controlados com corticosteróides inalados
rIIa	Palivizumab	Synagis	mAb IgG1 humanizado que se liga ao sítio antigênico A da proteína F do vírus sincicial respiratório	Prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em pacientes pediátricos de alto risco
Doenças infecciosas				
rIIa	Enfuvirtida	Fuzeon	Peptídio de 36 aminoácidos que inibe a entrada do HIV nas células do hospedeiro, através de sua ligação à proteína do envelope do HIV gp120/gp41	Adultos e crianças (a partir de 6 anos de idade) com infecção avançada pelo HIV

(*Continua*)

QUADRO 53.1 Classificação Funcional das Modalidades Terapêuticas Baseadas em Proteínas (*Continuação*)

CATEGORIA (r, RECOMBINANTE; n, NÃO-RECOMBINANTE)	PROTEÍNA	NOME COMERCIAL	FUNÇÃO	EXEMPLOS DE USO CLÍNICO
Distúrbios cardiovasculares				
rIIa	Abciximab	ReoPro	Fragmento Fab do mAb quimérico (humano/murino) 7E3, que inibe a agregação plaquetária através de sua ligação ao receptor de integrina glicoproteína IIb/IIIa	Adjuvante da aspirina e da heparina na prevenção da isquemia cardíaca em pacientes submetidos a intervenção coronariana percutânea ou pacientes prestes a sofrer intervenção coronariana percutânea com angina instável que não responde ao tratamento clínico
nIIa	Soro imune ovino antidigoxina, fragmento Fab	DigiFab	Fragmento de imunoglobulina monovalente com fragmento para a ligação de antígeno (Fab) obtido de carneiro imunizado com derivado de digoxina	Toxicidade da digoxina
Distúrbios endócrinos				
rIIa	Pegvisomanto	Somavert	Hormônio do crescimento humano recombinado conjugado com PEG; bloqueia o receptor de hormônio do crescimento	Acromegalia
IIb: Estimulação de uma via de sinalização				
rIIb, rIIa	Trastuzumab	Herceptin	Anticorpo monoclonal que se liga ao receptor de superfície celular Her2/Neu e que controla o crescimento de células cancerosas	Câncer de mama
rIIb (rIIc)	Tositumomab	Bexxar	Anticorpo monoclonal que se liga ao antígeno de superfície CD20 e estimula a apoptose	Linfoma não-Hodgkin folicular CD20-positivo, com e sem transformação, em pacientes cuja doença é refratária ao rituximab e que sofreu recidiva após quimioterapia
IIc: Liberação de outros compostos ou proteínas				
rIIc	Gentuzumab ozogamicina	Mylotarg	Anticorpo monoclonal capa IgG4 anti-CD33 humanizado, conjugado com calicheamicina, um agente quimioterápico que consiste em uma molécula pequena	Recidiva da leucemia mielóide aguda CD33-positiva em pacientes com mais de 60 anos de idade e que não são candidatos à quimioterapia citotóxica
rIIc (rIIb)	I-131 tositumomab	Bexxar	Anticorpo monoclonal acoplado ao iodo-131 radioativo; liga-se ao antígeno de superfície CD20 e libera radiação citotóxica (utilizada após o tositumomab sem I-131)	Linfoma não-Hodgkin folicular CD20-positivo, com e sem transformação, em pacientes cuja doença é refratária ao rituximab e que sofreu recidiva após quimioterapia
Grupo III: Vacinas com Proteínas				
IIIa: Proteção contra um agente estranho deletério				
rIIIa	HBsAg	Engerix, Recombivax HB	Proteína não-infecciosa sobre a superfície do vírus da hepatite B	Vacinação contra a hepatite B

rIIIa	OspA	LYMErix	Lipoproteína não-infecciosa sobre a superfície externa de *Borrelia burgdorferi*	Vacinação contra a doença de Lyme
IIIb: Tratamento de doença auto-imune				
rIIIb	Acetato de glatirâmer (anteriormente copolímero-1, consiste em acetato com L-Glu, L-Ala, L-Tyr, L-Lys)	Copaxone	Desconhecida; modifica a resposta imune; pode não atuar pelos mecanismos clássicos das vacinas	Esclerose múltipla em recidiva-remissão
rIIIb	IgG Anti-Rh	Rhophylac	Neutraliza os antígenos Rh que, de outro modo, poderiam induzir a formação de anticorpos anti-Rh em uma mulher Rh-negativa	Prevenção anteparto e pós-parto de rotina de imunização Rh(D) em mulheres Rh(D)-negativas; profilaxia Rh em caso de complicações obstétricas ou procedimentos invasivos durante a gravidez; supressão da imunização Rh em indivíduos Rh(D)-negativos que recebem transfusões com eritrócitos Rh(D)-positivos
IIIc: Tratamento do câncer				
Atualmente em fase de estudos clínicos				
Grupo IV: Proteínas para Diagnóstico				
rIV	DPPD	Derivado protéico purificado (DPPD) recombinante	Proteína não-infecciosa de *Mycobacterium tuberculosis*	Diagnóstico de exposição à tuberculose
rIV	Antígenos HIV	Imunoensaio enzimático (EIA), *western-blot*, OraQuick, Uni-Gold	Detecta anticorpos humanos contra o HIV	Diagnóstico de infecção pelo HIV
rIV	Antígenos da hepatite C	Ensaio *immunoblot* recombinante (RIBA)	Detecta anticorpos humanos contra o vírus da hepatite C	Diagnóstico de exposição à hepatite C
rIV, rIa	Hormônio de liberação do hormônio do crescimento (GHRH)	Geref	Fragmento recombinante do GHRH que estimula a liberação do hormônio do crescimento (GH) pelas células somatotrópicas da hipófise	Diagnóstico de secreção deficiente de hormônio do crescimento
rIV	Secretina	ChiRhoStim, ChiRhoClin	Estimulação das secreções pancreáticas e da gastrina	Auxílio no diagnóstico de disfunção pancreática exócrina ou gastrinoma; facilita a identificação da ampola de Vater e papilas acessórias durante a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
rIV	Hormônio tireoestimulante (TSH), tireotropina	Thyrogen	Estimula as células epiteliais da tireóide ou o tecido do câncer da tireóide bem diferenciado a captar iodo e produzir e secretar tireoglobulina, triiodotironina e tiroxina	Adjuvante do diagnóstico para o teste da tireoglobulina sérica no acompanhamento de pacientes com câncer bem diferenciado da tireóide
rIV, rIb	Glucagon	GlucaGen	Hormônio pancreático que aumenta o nível de glicemia ao estimular o fígado a converter o glicogênio em glicose	Auxílio diagnóstico para diminuir a motilidade gastrintestinal em exames radiográficos; reversão da hipoglicemia

54

Modalidades de Administração de Fármacos

Joshua D. Moss e Robert S. Langer

Introdução
Caso
Novo Uso de Vias de Administração Existentes
Administração Oral
Administração Pulmonar
Administração Transdérmica
Sistemas de Administração Baseados em Polímeros
Mecanismos Gerais
Difusão
Reação Química
Ativação do Solvente
Administração Inteligente
Direcionamento
Sistemas de Administração Baseados em Lipossomos
Conclusão e Perspectivas Futuras
Leituras Sugeridas

INTRODUÇÃO

Os fármacos costumam ser administrados na forma de comprimidos ou injeção, havendo limitado controle da velocidade e do local de liberação. No entanto, recentemente foram desenvolvidos sistemas mais avançados de administração de fármacos. O objetivo dessas novas tecnologias é modificar quatro propriedades farmacocinéticas: (1) absorção do fármaco, inclusive o período de liberação para a circulação sistêmica ou em seu local de ação final; (2) distribuição do fármaco, seja para todo o corpo ou para um tecido ou sistema específico; (3) metabolismo do fármaco, seja para evitá-lo por completo ou usá-lo para converter um pró-fármaco em uma forma ativa; e (4) eliminação do fármaco.

Este capítulo descreve várias modalidades de administração já existentes e novas, além de analisar a influência dessas modalidades sobre uma ou mais dessas quatro propriedades. O campo da administração de fármacos é amplo e compreende muitas disciplinas, e essa análise destaca técnicas ilustrativas dessas propriedades, mas não faz uma descrição exaustiva de todas as práticas e pesquisas em andamento. As modalidades destacadas incluem o novo uso de vias de administração existentes, administração baseada em polímeros e administração baseada em lipossomos.

■ Caso

Março de 1988: F é um menino de 13 anos. Seus pais começam a notar que ele está quase sempre cansado, apesar de dormir bastante. Não consegue mais participar da equipe de atletismo da escola porque se sente exausto no meio das corridas — as mesmas corridas que ele costumava vencer um ano antes. Além disso, F queixa-se de sede constante e, conseqüentemente, ingere grande quantidade de água. Ele vai ao médico da família, que constata glicemia de 650 mg/dL (cerca de seis vezes acima do normal) e faz um diagnóstico inicial de *diabetes mellitus* tipo I. O diagnóstico é confirmado no hospital, onde os médicos estabilizam a glicemia e elaboram um programa de insulinoterapia. Ele aprende a colher uma gota de sangue da ponta do dedo para medir a glicemia e a auto-administrar injeções subcutâneas de insulina. Todos os dias F aplica em si mesmo a injeção de insulina humana recombinante antes do café-da-manhã e do jantar.

Janeiro de 1997: Durante todo o ensino médio e a maior parte da universidade, F raramente monitora a glicemia e intencionalmente mantém o nível acima do recomendado. Ele quer ser o mais "normal" possível, o que para ele significa nunca permitir que a glicemia caia a ponto de precisar comer no meio de uma aula ou em outros momentos incomuns. Com o tempo, F percebe que evitar as conseqüências a longo prazo do controle inadequado do diabetes — aterosclerose, retinopatia, nefropatia e neuropatia periférica, entre outros — compensa a inconveniência do controle mais rigoroso. Então, adota um esquema de quatro injeções diárias e começa a avaliar a glicemia quatro a cinco vezes ao dia. Por fim, ele troca as múltiplas injeções subcutâneas (MIS) pela infusão subcutânea contínua de insulina (ISCI) por meio de uma bomba. Esta administra um nível basal constante de insulina que pode ser suplementado com liberações em bolo antes das refeições, assim assemelhando-se mais ao controle normal dos níveis sangüíneos de glicose pelo corpo.

Setembro de 2014: Voltando a 1997, F usou a bomba de insulina durante cerca de três meses apenas, decidindo que o pequeno aparelho que devia estar sempre preso ao corpo não era compatível com seu estilo de vida ativo ou sua auto-imagem. Retomou o tratamento com MIS durante mais alguns anos, até que começou a participar de ensaios com um novo sistema implantável para administração de insulina. Agora, um suprimento de insulina para

2 anos é incorporado a uma matriz de polímero que pode ser implantada na gordura subcutânea do abdome. Um aparelho no relógio de pulso de F faz a medição transdérmica contínua da glicemia e transmite instruções para um oscilador magnético implantado perto do sistema de liberação do polímero. Assim, obtêm-se as mesmas vantagens de administração da bomba de insulina sem que F sinta-se limitado ou preso a uma máquina. Ele apenas substitui o sistema de polímero a cada 2 anos e faz pequenos ajustes diários dos parâmetros de liberação programados no aparelho de pulso. F pretende fazer um transplante de células beta pancreáticas, desenvolvidas a partir de suas próprias células-tronco, que permitirá curar o seu diabetes.

QUESTÕES

- **1.** Por que a administração oral de insulina não é viável? Que outras vias poderiam ser tentadas?
- **2.** Como os polímeros podem ser usados para otimizar e simplificar a administração de alguns fármacos?

NOVO USO DE VIAS DE ADMINISTRAÇÃO EXISTENTES

ADMINISTRAÇÃO ORAL

Hoje, a administração oral de pequenas moléculas é o método mais comum de administração de um fármaco. As principais vantagens da administração oral são a facilidade de uso e o custo relativamente baixo, e ambos podem melhorar a adesão do paciente. No entanto, a absorção incompleta, o metabolismo do fármaco durante a absorção e o metabolismo do fármaco na primeira passagem pelo fígado podem reduzir a sua biodisponibilidade. A variabilidade desses fatores e as limitações na freqüência de administração também afetam a capacidade de manter uma concentração sangüínea terapêutica do fármaco. Além disso, somente moléculas relativamente pequenas podem ser usadas em comprimidos convencionais: em geral, o intestino não absorve grandes moléculas intactas. Fármacos contendo peptídios e proteínas intactas, como a insulina, são mal absorvidos por via oral em razão da proteólise no tubo digestivo. Os avanços recentes e as pesquisas permanentes na administração oral de fármacos começam a tratar dessas questões.

Formulações de liberação prolongada ou lenta podem prolongar as concentrações plasmáticas do fármaco com administrações menos freqüentes. Nos primeiros sistemas de liberação prolongada, modificou-se a solubilidade do comprimido ou da cápsula com uma ou mais substâncias inertes conhecidas como **excipientes**. A formulação do fármaco em emulsão ou suspensão de digestão relativamente difícil permitiria prolongar o período de dissolução e absorção. Resultados semelhantes foram alcançados revestindo-se o fármaco com substâncias como derivados da celulose ou cera. Esse método é usado em uma grande variedade de medicamentos vendidos com prescrição e livremente. Outro recurso bem-sucedido e mais recente para obter formulações orais de liberação prolongada adota uma cápsula que contém uma bomba osmótica (ver adiante).

Também estão sendo pesquisadas técnicas para a administração de moléculas maiores, como proteínas e DNA, em formulações orais. Vários modelos usam veículos para transportar o fármaco, inclusive lipossomos e microesferas. Os **lipossomos**, pequenas vesículas cujas membranas têm dupla camada lipídica, são lipofílicos e podem ser absorvidos pelas placas de Peyer intestinais quando direcionados para as células M (células epiteliais especializadas) com ligantes apropriados. Alguns tipos de lipossomos têm sucesso moderado na administração experimental de vacinas orais; seu uso em sistemas de administração intravenosa é discutido adiante. Demonstrou-se a penetração no epitélio intestinal de **microesferas** de polianidrido, com forte adesão à superfície da mucosa intestinal. Após a absorção das microesferas, supostamente em razão do contato prolongado com o epitélio intestinal, as moléculas complexas associadas a elas podem ser liberadas na corrente sangüínea.

Outra possível conduta para a administração oral de proteínas emprega o direcionamento do fármaco para o cólon, que tem menores níveis de atividade de protease do que o trato gastrintestinal superior. Por exemplo, veículos de administração em microesferas podem ser sintetizados a partir de polímeros que têm ligações cruzadas azo-aromáticas degradáveis enzimaticamente. O cólon tem uma concentração relativamente alta de azo-redutases, que causam a degradação das microesferas e a liberação das proteínas. Substâncias que provocam o aumento transitório da permeabilidade do epitélio colônico, talvez co-incorporadas às microesferas, podem aumentar a absorção das proteínas que chegam ao cólon. Outro método emprega moléculas transportadoras, que podem fazer circuitos de ida e volta levando grandes moléculas através do revestimento epitelial do intestino.

ADMINISTRAÇÃO PULMONAR

Há muito tempo, os pacientes que têm asma e outras doenças respiratórias inalam aerossóis de fármacos que são administrados diretamente aos pulmões: agonistas β_2-adrenérgicos, como o albuterol, e análogos dos glicocorticóides são exemplos muito usados desses fármacos administrados localmente. Nos primeiros modelos de inaladores dosimetrados, muitos dos quais ainda são usados, o fármaco é administrado na forma de líquido usando um propelente clorofluorocarbono (CFC) de alta velocidade. Nessa técnica, pouquíssimo fármaco chega ao pulmão — com freqüência menos de 10%. Em geral, as partículas acumulam-se na boca e na faringe e muitas são imediatamente eliminadas na expiração. Componentes do sistema imune e macrófagos no pulmão também podem eliminar parte do fármaco antes que possa agir. Além disso, muitos pacientes usam os inaladores de modo errado; erros comuns incluem não agitar bem, pressionar o inalador cedo ou tarde demais durante a inalação ou usar um inalador vazio. O uso incorreto reduz ainda mais a eficiência da administração.

Os modelos de inaladores continuam a ser aperfeiçoados. Os avanços recentes incluem doses mais uniformes, maior facilidade de uso por meio de acionamento eletrônico pela respiração e uso de outros propelentes que não o CFC. As formulações em aerossol também foram aperfeiçoadas ajustando-se várias propriedades das próprias partículas. Por exemplo, o aperfeiçoamento da química da partícula e da morfologia de superfície pode reduzir a indesejável agregação de partículas. Da mesma forma, a solubilidade da partícula pode ser modificada para influenciar a taxa de liberação terapêutica após a administração. Nuvens de aerossol de pó seco que alcançam áreas profundas do pulmão podem ser geradas lançando-se ar comprimido sobre um fármaco em pó, o que causa sua fragmentação em partículas muito pequenas (1 a 5 μm) dentro do inalador. Os aparelhos que tiram vantagem desses avanços reduziram tanto a freqüência de administração quanto o custo das aplicações locais de administração pulmonar de fármacos em pacientes com asma e fibrose cística.

O pulmão também oferece diversas vantagens possíveis para a administração sistêmica e não-invasiva de moléculas. A grande área de superfície alveolar, o revestimento tecidual fino e o número limitado de enzimas proteolíticas tornam o pulmão o local ideal para a entrada de proteínas e peptídios na corrente sangüínea. Um dispositivo aerossol de pó seco foi aprovado recentemente para a administração pulmonar de insulina. Além da insulina, está sendo investigado o uso inalatório de outros bioterapêuticos que hoje são administrados por via subcutânea — como hormônio do crescimento, glucagon e α_1-antitripsina.

Um modo de obter maior eficiência de administração é o modelo de partículas de aerossol grandes e muito porosas, com baixíssima densidade. Essas partículas têm menor tendência à agregação do que as partículas maiores e mais densas, promovendo uma maior eficiência da aerossolização. Além disso, têm um "diâmetro aerodinâmico", um parâmetro baseado na densidade e nas dimensões reais da partícula, semelhante às partículas de aerossol convencionais; assim, podem alcançar as partes profundas do pulmão junto com um jato de ar, apesar do tamanho relativamente grande (5 a 20 μm). Uma vez depositadas, podem escapar dos macrófagos alveolares, porque a fagocitose de partículas pelos macrófagos diminui a partir de 2 a 3 μm. Assim, é possível maior eficiência na administração de fármacos por maiores períodos. Em um estudo, a insulina foi encapsulada em microesferas de polímero biodegradável. Algumas microesferas eram pequenas e não porosas e outras eram grandes e porosas (baixa densidade), mas os dois tipos tinham diâmetros aerodinâmicos semelhantes. Após a administração pulmonar das microesferas, a biodisponibilidade relativa das partículas de insulina grandes e porosas era cerca de sete vezes maior, e o tempo total de liberação de insulina para a circulação sistêmica era aproximadamente 24 vezes maior do que após o uso de partículas convencionais.

ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA

O estrato córneo, formado por lipídios e ceratinócitos, é a camada mais externa da pele e a principal barreira ao transporte transdérmico. Fármacos pequenos e lipofílicos alcançaram com sucesso a circulação sistêmica por meio de difusão passiva através da pele com baixas velocidades de fluxo, assim evitando o metabolismo de primeira passagem pelo fígado. Hoje, existem adesivos transdérmicos passivos para reposição hormonal e para o tratamento farmacológico da cinetose, angina, abstinência de nicotina, hipertensão, dor e outros distúrbios.

Além de proporcionarem maior biodisponibilidade e não serem invasivos, os sistemas de administração transdérmica muitas vezes estão associados a menos efeitos adversos do que as formas convencionais de administração oral. Por exemplo, a administração de um fármaco por via transdérmica evita a lesão hepática durante o metabolismo de primeira passagem. Assim, estão sendo desenvolvidos sistemas transdérmicos mais sofisticados para tentar proporcionar essas vantagens a moléculas de fármacos que normalmente não atravessam a pele. A **iontoforese** é uma técnica que melhora o transporte através da pele de moléculas de baixa massa molecular. A iontoforese aplica pulsos elétricos de baixa voltagem durante longos períodos; essa tecnologia já é usada clinicamente para aplicações locais, como o tratamento da hiperidrose (transpiração excessiva) e está em desenvolvimento para a administração sistêmica de analgésicos cujas moléculas são pequenas. O uso de pulsos de alta voltagem durante curto período — da ordem de milissegundos — também está sendo investigado. Na pele de cadáver humano, que geralmente é usada como modelo de transporte cutâneo, foi demonstrado que esses pulsos de alta voltagem induzem o surgimento de poros temporários. Esse fenômeno, conhecido como **eletroporação**, pode permitir a administração sistêmica de grandes moléculas carregadas, como a heparina e os oligonucleotídios.

Também está sendo investigada a potencialização da administração transdérmica de fármacos com ultra-som, chamada **sonoforese**, para moléculas como insulina, interferona e eritropoietina. A aplicação de ultra-som à pele provoca cavitação, a formação de pequenos espaços cheios de ar nas duplas camadas lipídicas do estrato córneo. O resultado final da cavitação é a perturbação da dupla camada lipídica, promovendo a difusividade do fármaco através da pele em até 1.000 vezes. A sonoforese não causa danos à pele, que costuma recuperar sua estrutura normal em 2 horas, e não foram observados efeitos indesejáveis em ensaios clínicos iniciais.

A sonoforese também pode ser usada para retirar amostras do espaço extracelular sob o estrato córneo para fins diagnósticos. Foram planejados experimentos em que se colocou um reservatório entre um transdutor de ultra-som e a pele de um rato e extraiu-se líquido intersticial. Seria possível medir os níveis de teofilina, glicose, colesterol, uréia e cálcio na amostra; as dosagens de glicose foram suficientemente precisas para substituir a monitorização da glicemia em diabéticos. Com um transdutor de ultra-som portátil, essa técnica poderia ser incorporada ao aparelho futurista usado por F em 2014.

SISTEMAS DE ADMINISTRAÇÃO BASEADOS EM POLÍMEROS

MECANISMOS GERAIS

Os sistemas de administração de fármacos baseados em polímeros permitem a liberação gradual de fármacos no tecido adjacente. Os mecanismos de administração por polímero são muito usados em diversas aplicações, como controle de natalidade, quimioterapia e terapia antiarrítmica. Esses sistemas oferecem as vantagens de liberação controlada e direcionamento dos fármacos e são, por isso, objeto de muitas pesquisas. A administração de fármacos por um sistema baseado em polímeros pode ocorrer por três mecanismos gerais: (1) difusão, (2) reação química e (3) ativação de solvente (Fig. 54.1).

Difusão

A **difusão** a partir de um reservatório ou matriz é o mecanismo de liberação mais comum. Em um sistema de reservatório, o fármaco está contido por uma membrana de polímero através da qual se difunde com o passar do tempo (Fig. 54.1A). O Norplant, um sistema contraceptivo de uso prolongado (não mais comercializado nos Estados Unidos), atua por esse princípio. O **levonorgestrel**, uma progestina sintética, é armazenado em pequenos tubos de silicone implantados no braço. O fármaco difunde-se devagar através da cápsula do polímero no decorrer de 5 anos, promovendo contracepção efetiva e prolongada. (Veja no Cap. 28 uma análise mais detalhada da ação da progestina no ciclo menstrual.) No entanto, esses sistemas de reservatório são limitados pelo tamanho das moléculas do fármaco liberadas. Moléculas acima de 300 dáltons (Da) aproximadamente não se difundem através do revestimento do polímero.

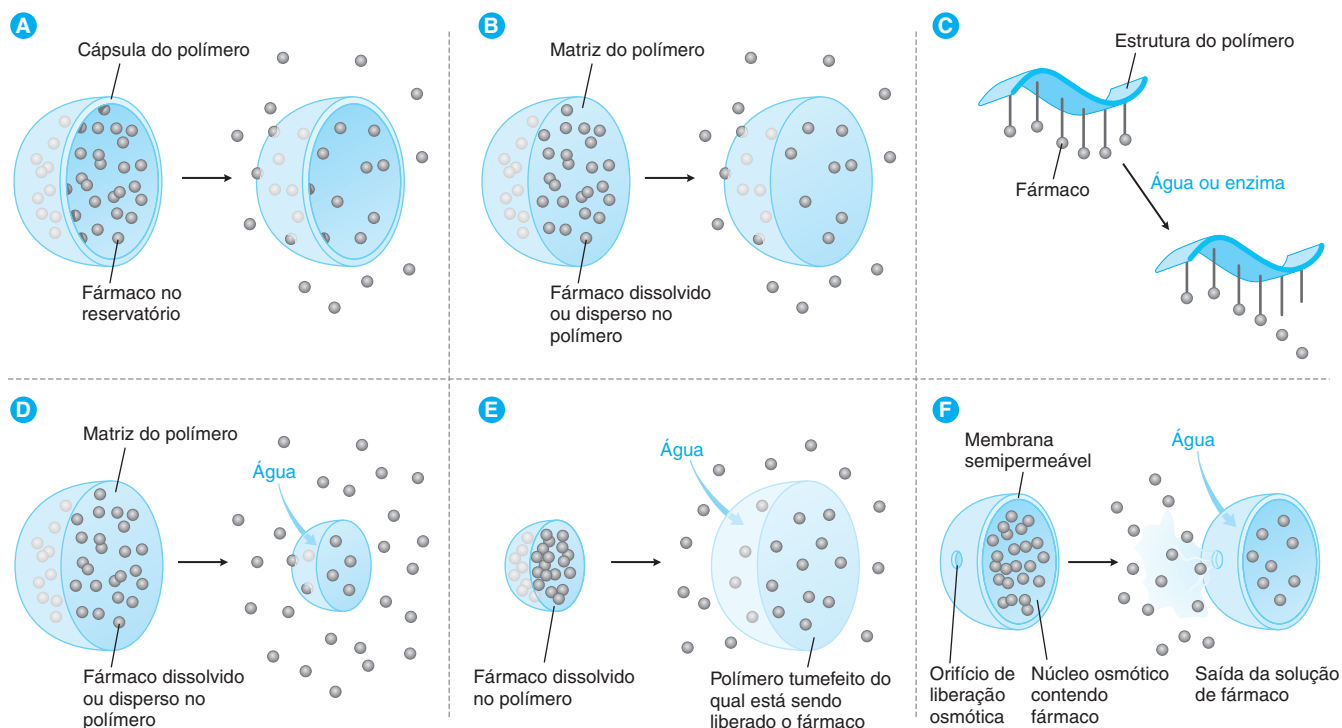



Fig. 54.1 Mecanismos de liberação de polímeros. Em todos os quadros, exceto em C, os diagramas simplificados representam sistemas poliméricos em corte transversal. O mecanismo de liberação mais comum é a difusão, na qual o fármaco migra de sua localização inicial no sistema de polímeros para a superfície externa do polímero e, depois, para o corpo. **A, B.** A difusão pode ocorrer a partir de um reservatório, no qual o núcleo que contém o fármaco é envolvido por uma película de polímero, ou de uma matriz, na qual o fármaco está uniformemente distribuído no sistema de polímero. **C, D.** Os fármacos também podem ser liberados por mecanismos químicos como a clivagem do fármaco de uma estrutura de polímero ou degradação do polímero por hidrólise. **E.** A exposição a um solvente também pode ativar a liberação do fármaco. Por exemplo, o fármaco pode ser mantido no lugar por cadeias de polímero; quando expostas ao líquido ambiental, as regiões externas do polímero sofrem tumefação, permitindo a saída do fármaco por difusão. **F.** Um sistema osmótico na forma de um comprimido, que tem um orifício aberto com laser na superfície do polímero, pode proporcionar taxas constantes de liberação do fármaco. A água difunde-se através da membrana semipermeável para o comprimido segundo o gradiente osmótico, causando tumefação do centro osmótico dentro do comprimido e força a saída da solução de fármaco pelo orifício. É possível combinar as técnicas descritas. As taxas de liberação podem ser controladas pela natureza do polímero e pelo modelo do sistema.

Em um modelo comum de sistema de matriz, o fármaco está contido em uma série de poros interconectados no polímero, e não em um grande reservatório. Esse sistema é menos limitado pelo tamanho das moléculas do fármaco porque cada poro pode acomodar moléculas com pesos moleculares de vários milhões de dáltons. A velocidade de difusão entre os poros — e portanto através da matriz e para fora do sistema — é controlada pela arquitetura; constricções firmes e conexões tortuosas entre os poros impedem a liberação rápida do fármaco armazenado. Um sistema desse tipo é usado clinicamente para administrar **análogos do hormônio de liberação da gonadotropina (GnRH)**. Os análogos do GnRH são hormônios peptídicos que, quando administrados continuamente, inibem a produção de gonadotropinas (LH e FSH) pela hipófise anterior e são úteis no tratamento de doenças dependentes de hormônios sexuais, como o câncer de próstata. Uma importante limitação prévia dessa conduta terapêutica era a curta meia-vida *in vivo* dos análogos do GnRH após injeção intramuscular. Quando o fármaco é incorporado a microcápsulas do polímero e as cápsulas são injetadas por via intramuscular, a meia-vida do GnRH é bastante ampliada, de modo que são mantidas concentrações terapêuticas durante um período de 1 a 4 meses. A administração do fármaco pelo sistema de microcápsula emprega dois mecanismos: primeiro, o fármaco difunde-se para fora das microcápsulas; e depois, a própria matriz do polímero degrada-se devagar. O segundo mecanismo de administração de fármaco baseado em polímeros está associado a uma reação química entre o polímero e a água (ver adiante).

Reação Química

Parte dos **sistemas baseados em reação química** é projetada para se decompor com o passar do tempo. A decomposição pode ser causada por uma reação química ou enzimática. Em alguns modelos, ligações covalentes que unem o fármaco a um polímero são clivadas no corpo por enzimas endógenas (Fig. 54.1C). Esses complexos polímero-fármaco costumam ser administrados por via intravenosa, e o uso de polímeros hidrossolúveis como o polietilenoglicol (PEG) aumenta muito a meia-vida biológica do fármaco. Por exemplo, o PEG-Intron, uma forma peguilada da **interferona-α2b**, foi aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para administração semanal; antes, esse tratamento da hepatite exigia injeções três vezes mais freqüentes. No caso das microcápsulas intramusculares de GnRH já discutidas, o próprio polímero se decompõe em uma reação com a água (Fig. 54.1D).

A maioria dos polímeros insolúveis cogitados para essas aplicações exibe erosão em massa (isto é, toda a matriz se dissolve na mesma velocidade), o que produz poros maiores e uma estrutura mais esponjosa e instável. Esse padrão de decom-

posição dificulta a obtenção de velocidades constantes de liberação e causa o risco indesejável de liberação inesperada de alta quantidade do fármaco (*dose-dumping*). Novos polímeros foram criados para superar esse problema mediante otimização da decomposição para liberação controlada do fármaco (isto é, por erosão da superfície). Por exemplo, um polímero com propriedades desejáveis de erosão pode ser modificado utilizando-se monômeros hidrofóbicos unidos por ligações anidrido. Os monômeros hidrofóbicos excluem a água do interior da matriz do polímero, eliminando a erosão em massa. Por outro lado, as ligações anidrido reagem fortemente com a água, permitindo a erosão superficial no meio aquoso do corpo. Esse modelo permite a decomposição do polímero apenas de fora para dentro (Fig. 54.2). A velocidade de decomposição pode ser controlada usando uma associação de monômeros, um mais hidrofóbico do que o outro. O tempo de persistência do polímero é especificado pela proporção de monômeros usados, e a liberação de um fármaco que tem distribuição uniforme na matriz do polímero é regular. Com base nesses princípios, o Gliadel tornou-se o primeiro sistema de liberação controlada de fármaco anticâncer a ser aprovado pela FDA. Após a retirada do glioblastoma multiforme, uma forma agressiva de câncer encefálico, os cirurgiões colocam até oito pequenos discos do polímero-fármaco no local do tumor. A erosão da superfície do polímero durante um mês permite a lenta liberação do fármaco **carmustina** (um agente alquilante; ver Cap. 37). A concentração de carmustina no local do tumor é mantida em um nível suficientemente alto para destruir muitas das células tumorais remanescentes, ao mesmo tempo em que são evitados os efeitos adversos da administração sistêmica. Esse tratamento prolonga muito a vida de pacientes que têm esse tipo de câncer.

Fig. 54.2 Erosão da superfície usando polímeros polianidridos. A. A erosão superficial de dispositivos de administração de polímero biodegradáveis permite o controle mais preciso das taxas de liberação e, portanto, é preferível à erosão em massa. **B.** Polianidridos são usados para promover a erosão superficial. Eles têm monômeros hidrofóbicos que excluem a água do interior da matriz do polímero e evitam a erosão em massa. No entanto, os monômeros são unidos por ligações anidrido hidrossolúveis, permitindo a decomposição nas superfícies expostas.

Ativação do Solvente

O terceiro mecanismo da administração de fármacos baseada em polímero é a **ativação do solvente**, na qual o solvente não reage quimicamente com o polímero, mas inicia a liberação do fármaco por **osmose** (Fig. 54.1E) ou tumefação (Fig. 54.1F) do sistema. Um exemplo muito usado desse sistema é uma formulação oral de liberação prolongada de **nifedipina**, um bloqueador dos canais de cálcio (ver Cap. 21). O fármaco é misturado a um agente osmoticamente ativo, como o sal, e revestido por uma membrana permeável à água, mas não ao fármaco. Em seguida, abre-se um pequeno orifício na membrana da cápsula com um *laser*. Após a ingestão, o influxo osmótico constante de água através da membrana força a saída do fármaco através do orifício, assim controlando a liberação. Essa técnica de liberação, quando comparada às formulações orais convencionais (liberação imediata), proporciona maior alívio dos eventos isquêmicos com menos efeitos adversos. O Concerta, uma formulação de liberação prolongada de **metilfenidato**, emprega um sistema semelhante para o tratamento de crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH).

ADMINISTRAÇÃO INTELIGENTE

Existem situações em que a administração pulsátil é desejável para imitar o padrão natural do corpo de produção de substâncias químicas. No caso de F, a bomba de insulina usada liberava uma quantidade basal constante de insulina para manter a glicemia entre as refeições. Ao comer, F podia programar a bomba para administrar uma quantidade maior de insulina e assim evitar um aumento súbito e excessivo da concentração sangüínea de glicose. Várias condutas inovadoras foram usadas para incorporar essa versatilidade aos sistemas de administração baseados em polímeros, que foram tradicionalmente projetados para a administração com velocidade de liberação constante ou decrescente.

Em um modelo inicial, foram incorporadas esferas magnéticas à matriz do polímero junto com um suprimento de insulina para dois anos. Em seguida, o sistema foi implantado no tecido subcutâneo de ratos, onde a insulina era liberada lentamente da matriz por difusão, como exposto antes. Quando se aplicava um campo magnético oscilante externo, o movimento das esferas magnéticas na matriz causava a expansão e a contração alternadas dos poros que continham o fármaco. Assim, a insulina pode ser efetivamente eliminada da matriz, resultando em administração de uma dose maior durante a aplicação do campo magnético oscilante. Esse sistema reduziu muito os níveis sangüíneos de glicose nos ratos tratados em comparação com os ratos de controle e pode um dia tornar-se um método viável de administração de insulina. No futuro hipotético de F, o oscilador magnético implantado permitia que ele administrasse um rápido bolo de insulina por meio da simples seleção do programa apropriado no controlador de pulso, que enviava as instruções para o aparelho implantado por sinal de radiofreqüência.

Outros métodos para aumentar a velocidade de difusão do fármaco em uma matriz de polímero incluem a aplicação de ultra-som ou corrente elétrica. O ultra-som administrado em freqüência apropriada pode ter efeito semelhante ao do sistema de esferas

magnéticas. O ultra-som causa cavitação (a formação de pequenas bolsas de ar) no polímero, rompendo a arquitetura porosa para facilitar a liberação mais rápida do fármaco. A aplicação de uma corrente elétrica a determinados polímeros pode induzir eletrólise da água na superfície do polímero, reduzindo o pH local e rompendo a ligação de hidrogênio no complexo. Em seguida, o polímero é decomposto mais rápido do que o normal, permitindo a liberação transitória de maiores doses do fármaco. A administração pulsátil também pode ser obtida por estímulos ambientais locais. Por exemplo, podem ser projetados hidrogéis (materiais formados por polímeros e água) para perceber alterações na temperatura, pH e até mesmo moléculas específicas em razão de sua estrutura.

Recentemente, foi criado um sistema de administração com *microchip* de silício que permtie maior controle das taxas de liberação. O *microchip* contém até 1.000 pequenos reservatórios de fármacos recobertos por uma fina camada de ouro. A aplicação de uma pequena voltagem externa a um reservatório implantado causa a dissolução eletroquímica da película de ouro, liberando o fármaco armazenado naquele reservatório. Como os reservatórios podem ser abastecidos e abertos individualmente, existem possibilidades quase ilimitadas tanto para administração de fármacos isolados quanto para a associação de múltiplos fármacos.

DIRECIONAMENTO

O direcionamento preciso permite que doses maiores e mais eficazes alcancem os tecidos de interesse sem o risco de efeitos tóxicos associados à administração sistêmica. A primeira variável que pode ser controlada é a posição anatômica do sistema de administração baseado em polímeros; o disco de administração de carmustina já citado usa esse princípio básico. Outros exemplos notáveis incluem Estring, um anel vaginal que administra **estradiol** para tratar o ressecamento vaginal; Vitrasert, um implante ocular que libera **ganciclovir** para o tratamento da retinite por citomegalovírus em pacientes com AIDS (ver Cap. 36); e endopróteses (*stents*) farmacológicas que liberam **sirolimo** ou **paclitaxel** para prevenção da reestenose da endoprótese na angioplastia coronariana (ver Cap. 44). No entanto, na prática o acesso a muitos tecidos só é possível pela corrente sangüínea, dificultando a administração direcionada. Foram desenvolvidas técnicas de direcionamento passivo e ativo para orientar sistemas baseados em polímeros para tecidos específicos após a administração intravenosa.

O **direcionamento passivo** explora diferenças vasculares entre o tecido-alvo e outros tecidos para a liberação seletiva dos fármacos. Por exemplo, complexos polímero-fármaco com alta massa molecular acumulam-se mais em alguns tecidos tumorais do que nos tecidos normais, porque o tumor tem mais leitos capilares permeáveis. Portanto, em vez de usar menores doses de fármacos anticâncer de baixa massa molecular, que atravessam rapidamente todas as membranas celulares e se distribuem por todo o corpo, pode-se usar doses maiores e mais eficazes de conjugados polímero-fármaco de alta massa molecular para atingir os tumores. Além disso, os conjugados polímeros-fármacos podem ser construídos de forma a permitir a clivagem enzimática do fármaco após o complexo deixar a corrente sangüínea e ser captado pelas células tumorais (Fig. 54.1F). Em um exemplo desse sistema, a **doxorrubicina**, um fármaco anticâncer (ver Cap. 37), é conjugada a um polímero hidrossolúvel não-imunogênico através de um ligante peptidil. O complexo polímero-fármaco atinge concentrações até 70 vezes maiores em melanomas de camundongos do que no tecido normal por causa da rede microvascular relativamente permeável do tumor. Dentro das células tumorais, o ligante peptidil é clivado por proteases lisossômicas, liberando o fármaco citotóxico. As partes do complexo formadas de polímero decompõem-se ou são eliminadas pelos rins.

No **direcionamento ativo**, o conjugado polímero-fármaco é associado a uma molécula reconhecida especificamente por receptores da superfície celular no tecido de interesse. Por exemplo, um anticorpo IgM humano contra um antígeno associado a tumor pode ser usado para direcionar um complexo polímero-doxorrubicina para tecidos malignos. Associada ao polímero por uma ligação ácido-lábil, a doxorrubicina é liberada seletivamente no ambiente ácido do tumor. Em outro sistema, usa-se galactose para direcionar um complexo polímero-fármaco para o fígado através do receptor da assialoglicoproteína na superfície do hepatócito.

SISTEMAS DE ADMINISTRAÇÃO BASEADOS EM LIPOSSOMOS

Os fármacos associados a uma única cadeia de polímero são estruturas estáveis que podem permanecer na circulação durante longos períodos; os complexos fármacos-polímeros expostos anteriormente no contexto do direcionamento para o tecido são exemplos desses sistemas. No entanto, essas cadeias de polímeros só podem acomodar pequenas quantidades do fármaco, assim limitando a dose por unidade de volume administrada. A capacidade potencialmente alta de transporte de fármacos dos **lipossomos**, pequenas vesículas com membranas formadas por dupla camada lipídica, transforma-os em uma opção atraente para um sistema circulante de liberação de fármacos.

As considerações importantes no modelo dos sistemas de administração baseados em lipossomos incluem o direcionamento tecidual e a proteção contra o sistema imune. Anticorpos muito específicos, análogos àqueles usados para direcionamento ativo de complexos polímeros-fármacos, podem ser usados para melhorar o direcionamento tecidual. Por exemplo, anticorpos contra o proto-oncogene *Her2*, implicado no avanço do câncer de mama e de outros cânceres, estão sendo explorados no direcionamento tumoral. Da mesma forma, anticorpos contra a E-selectina, uma molécula de superfície específica do endotélio, podem ser usados para tentar atingir as células endoteliais vasculares. A proteção dos lipossomos contra o sistema imune pode ser obtida pelo acréscimo de polímeros hidrossolúveis à superfície do lipossomo. Como já foi discutido, grupos como o PEG aumentam a hidrofilia das estruturas a que se fixam; nesse caso, os lipossomos tornam-se mais hidrófilos no sangue e, portanto, são menos propensos a serem capturados pelo sistema reticuloendotelial. Como os lipossomos que têm o grupo PEG ("lipossomos furtivos") têm um tempo prolongado de circulação (dias), é possível administrar doses maiores sem risco de toxicidade. Esses princípios foram usados para criar lipossomos abastecidos com **daunorrubicina** e **doxorrubicina** para o tratamento de diversos tumores, inclusive o sarcoma de Kaposi associado ao HIV. A **anfotericina B** lipossômica, usada no tratamento das micoses, foi aprovada para uso clínico em pacientes com câncer (ver Cap. 34). Além disso, a **ciclosporina** lipossômica está sendo estudada para uso na imunossupressão direcionada após transplantes (ver Cap. 44).

■ *Conclusão e Perspectivas Futuras*

As modalidades de administração descritas neste capítulo representam novas condutas selecionadas para otimizar a absorção,

a distribuição, o metabolismo e a excreção de fármacos. O aperfeiçoamento da administração de fármacos tem diversas vantagens:

- Os níveis do fármaco podem ser mantidos sempre na faixa terapêutica almejada. As formulações orais de liberação prolongada, partículas grandes que podem ser inaladas e muitos modelos baseados em polímeros têm essa propriedade desejável.
- Os efeitos adversos prejudiciais podem ser reduzidos evitando-se os picos transitórios dos níveis sangüíneos do fármaco. Modelos que alteram a cinética de absorção, os sistemas de administração direcionada (por ex., complexos polímeros-fármacos marcados com anticorpos) e os sistemas que evitam o metabolismo hepático de primeira passagem (por ex., administração transdérmica de fármacos normalmente administrados por via oral) alcançam esse objetivo.
- Pode-se reduzir a quantidade total de fármaco necessária, como nos modelos avançados de inalador. Tanto a diminuição do número de doses necessárias quanto uma via de administração menos invasiva contribuem para a maior adesão do paciente. O caso de F ilustra a influência do estilo de vida na adesão do paciente.
- Fármacos com meias-vidas curtas, como peptídios e proteínas, podem ser administrados com êxito por meio de sistemas de administração baseados em polímeros com liberação controlada.

As tecnologias avançadas de administração de fármacos também introduzem novas preocupações que devem ser analisadas no seu planejamento. Por exemplo, deve-se avaliar os efeitos tóxicos de todo material introduzido no corpo, bem como dos produtos da sua degradação; esse fator é particularmente importante no caso de materiais sintéticos como polímeros. Devem ser evitados outros possíveis riscos, como a liberação rápida indesejada do fármaco por um sistema destinado à liberação prolongada. O desconforto causado pelo sistema de administração ou por sua inserção é outra desvantagem possível: a bomba de insulina de F, embora proporcionasse melhor controle do diabetes, era desconfortável para ele. Por fim, a tecnologia avançada costuma estar associada ao aumento do custo, o que pode ser um problema para os pacientes, suas seguradoras e hospitais.

Apesar desses obstáculos, as tecnologias avançadas de administração de fármacos são cada vez mais importantes para tornar a farmacoterapia mais segura, mais efetiva e mais agradável para os pacientes.

■ *Leituras Sugeridas*

Edwards DA, Ben-Jabria A, Langer R. Recent advances in pulmonary drug delivery using large, porous inhaled particles. *J Appl Physiol* 1998;84:379–385. (*Revisão dos princípios de diâmetro aerodinâmico e das potenciais vantagens e aplicações de partículas inaladas grandes e porosas*.)

Langer R. Drug delivery and targeting. *Nature* 1998;392:5–10. (*Revisão das técnicas de administração de medicação, dando ênfase aos sistemas baseados em polímeros e lipossomos, assim como ao emprego de novas vias de administração*.)

Langer R. Drugs on target. *Science* 2001;293:58–59. (*Revisão breve que aborda alguns dos desafios dos sistemas de administração de terapia gênica*.)

Langer R. Where a pill won't reach. *Sci Am* 2003;April:50–57. (*Sumário dos conceitos de administração de medicamentos*.)

Leong KW, Brott BC, Langer R. Bioerodible polyanhydrides as drug-carrier matrices: I. Characterization, degradation, and release characteristics. *J Biomed Mater Res* 1985;24:1463–1481. (*Ótimo ponto de partida para aprender mais sobre a matriz de polímeros*.)

Santini JT Jr, Cima MJ, Langer R. A controlled-release microchip. *Nature* 1999;397:335–338. (*Mais informações detalhadas sobre a administração "inteligente" de medicamentos por meio de microchips de silicone com fileiras de reservatórios com medicamentos*.)